

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 8 月 28 日 (28.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/070691 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 259/08, 259/10, 275/26, 311/19, C07D 209/42, 215/48, 215/54, A61K 31/166, 31/17, 31/18, 31/404, 31/47, 48/00, A61P 25/00, 25/14, 25/28, 35/00, 35/02, 37/06, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/01681
- (22) 国際出願日: 2003 年 2 月 18 日 (18.02.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-45310 2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002) JP  
特願2002-235912 2002 年 8 月 13 日 (13.08.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団  
法人大阪産業振興機構 (OSAKA INDUSTRIAL PRO-  
MOTION ORGANIZATION) [JP/JP]; 〒540-0029 大阪  
府 大阪市 中央区本町橋2番5号 マイドームおおさか  
内 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上里 新一 (UE-  
SATO, Shinichi) [JP/JP]; 〒564-0073 大阪府 吹田市 山手

[続葉有]

(54) Title: N-HYDROXYCARBOXAMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体

(57) Abstract: It is intended to provide a novel N-hydroxycarboxamide derivative which is excellent in physical properties such as stability and dissolution properties and a potent histone deacetylase (HDAC) inhibitory activity. It is found out that a novel N-hydroxycarboxamide derivative, which is obtained by using tranexamic acid as a lead compound, and its salt have a potent HDAC inhibitory activity. This N-hydroxycarboxamide derivative is useful in treating, relieving and preventing diseases concerning cell proliferation. In particular, it is expected that this derivative is highly efficacious as an anticancer agent or a carcinostatic agent. Moreover, it is expected that the above N-hydroxycarboxamide derivative is efficacious as an immunosuppressant or a gene therapy potentiator and usable in treating, relieving and preventing neurodegenerative diseases.

(57) 要約:

安定性、溶解性等の物性に優れており、しかも、強いヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害活性を有する新規N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体を提供する。本発明者らは、トラネキサム酸をリード化合物とする新規N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体およびその塩が強いHDAC阻害作用をもつことを見だし、本発明を完成させた。本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療、症状の軽減および予防に有用であり、特に、抗癌剤または制癌剤として高い効果を発揮することが期待できる。その他、本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体は、免疫抑制剤や遺伝子治療の効果増強剤としての効果や、神経変性疾患の治療、症状の軽減および予防に対する効果も期待できる。



町3丁目3番35号 関西大学工学部生物工学科内 Osaka (JP). 長岡 康夫 (NAGAOKA, Yasuo) [JP/JP]; 〒564-0073 大阪府 吹田市 山手町3丁目3番35号 関西大学工学部生物工学科内 Osaka (JP). 矢守 隆夫 (YAMORI, Takao) [JP/JP]; 〒170-8455 東京都 豊島区 上池袋1-37-1 財団法人癌研究会癌化学療法センター分子薬理部内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ (IKEUCHI SATO & PARTNER PATENT ATTORNEYS); 〒530-6026 大阪府 大阪市 北区天満橋1丁目8番30号 OAPタワー26階 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,

OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体

## 技術分野

本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を有する新規N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体に関する。

## 背景技術

近年、癌薬物療法の新しい分子標的として、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）が注目を集めている。

- 10 DNAは、真核生物の核内で、ヌクレオソームを基本としたクロマチン構造をとっており、ヒストンは、前記ヌクレオソームを構成するタンパクである。ヒストンの特定リジン残基がアセチル化されると、ヒストンの有する正電荷が中和されてヌクレオソーム構造が弛緩し、DNAの転写が活性化され则认为られている。ヒストン分子中における特定リジン残基のアセチル化は、ヒストンアセチル化酵素（HAT）と脱アセチル化酵素（HDAC）により代謝回転されている。近年、前記HDACを阻害する薬物が、腫瘍細胞の細胞周期停止、分化誘導やアポトーシス誘導活性 [Exp. Cell Res., 177, 122-131 (1988); Cancer Res., 47, 3688-3691 (1987)] を示すことが報告されている。このことから、
- 15 特定遺伝子領域のヒストンアセチル化の低下は、癌と密接に関わっていると认为されている。したがって、高アセチル化ヒストンを蓄積するHDAC阻害剤は、新規抗癌性物質としての期待が高まっており、抗癌剤開発への応用が強く望まれている。

HDAC阻害剤として、天然物質の中からは、トリコスタチンA（TS

A) [J. Biol. Chem., 265, 17174-17179 (1990)]、トラポキシシン [J. Antibiot., 43(12), 1524-1534 (1990)]、FK228 [Exp. Cell Res., 241, 126-133 (1998)]等が見いだされている。一方、合成物質として、MS-275 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 4592-4597 (1999)]、SAHA [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 3003-3007 (1998)]等が開発途上にある。現在、前記FK228、MS-275およびSAHAが臨床試験中である。

しかしながら、天然物質である前記TSAおよびトラポキシシンは、物性（安定性、溶解性等）や安全性に問題があるともいわれている。また、合成物質である前記SAHAおよびMS-275は、HDAC阻害活性が比較的弱いことが報告されている。さらに、FK228はペプチド構造であるため、血中半減期、生体内安定性などの薬物体内動態に問題を抱える可能性がある。

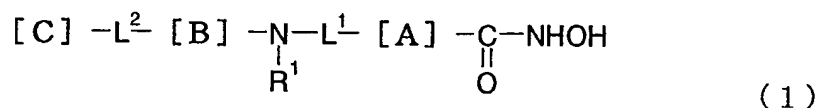
## 15 発明の開示

したがって、本発明の目的は、安定性、溶解性等の物性に優れており、しかも、強いヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害活性を有する新規N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体を提供することである。

20 本発明者らは、HDACの基質となるヒストンの $\epsilon$ -N-acetyl-L-lysine残基のアナログとして知られているトラネキサム酸に着目した。この化合物は止血剤として既に医薬品に用いられており、プラスミノーゲンのL-lysine結合部位に結合し、プラスミノーゲンとフィブリンとが結合するのを妨げ、線溶活性を抑制することで知られている。また、乳癌、肺癌、胃癌等の腫瘍細胞に対し、転移、血管新生、増殖等を抑制する作用があることも認められている。そこで、本発明者らは、トラネキサ

ム酸をリード化合物として新規HDACインヒビターを開発することを検討した。その結果、下記の新規N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体およびその塩が強いHDAC阻害作用をもつことを見だし、本発明を完成させた。

- 5      すなわち、本発明の化合物は、下記（１）の一般式で表されるN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体もしくは立体異性体、またはそれらの塩である。



10

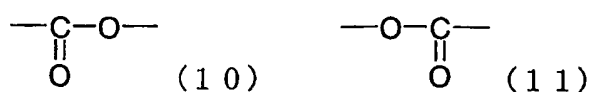
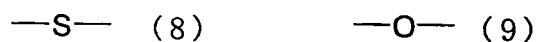
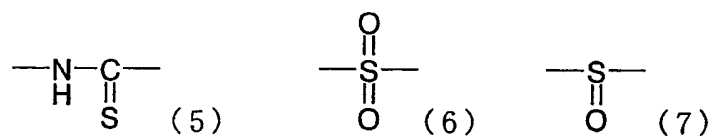
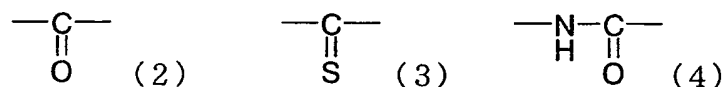
ここで、前記式（１）中、

- [A] は、シクロヘキシレン、またはその他のC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキレン、二環式もしくは三環式C<sub>5</sub>～C<sub>16</sub>シクロアルキレン、フェニレン、ナフチレン、アントリレン、フェナントリレン、またはその他の単  
15 環式、二環式もしくは三環式不飽和5～16員環、ピフェニレン、または、単環式、二環式もしくは三環式の飽和もしくは不飽和5～16員複素環である。

- ただし、上記[A] は、1個または複数の置換基で置換されていても良く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は  
20 、ハロゲン、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルチオ、フェニルチオ、ベンジルチオ、ホルミル、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、カルボキシル  
25 、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、

- 直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルカルバモイル、 $-NR^2R^3$  ( $R^2$  および  $R^3$  は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、カルボキシル、または直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルである。)、スルホ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホ、スルフィノ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィノ、ヒドロキシ置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ヒドラジノカルボニル、アミジノ、ニトロ、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロソ、オキソ、イミノまたはチオキソである。

[B] は、下記 (2) ~ (11) のいずれかの式で表される原子団である。



[C] は、シクロヘキシル、またはその他の  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、アダマンチル、またはその他の二環式もしくは三環式  $C_5 \sim C_{16}$  シクロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、またはその他の単環式、二環式もしくは三環式不飽和 5 ～ 16 員環、ピ  
 5 フェニル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、インドリル、または、その他の単環式、二環式もしくは三環式の飽和もしくは不飽和 5 ～ 16 員複素環である。

ただし、上記 [C] は、1 個または複数の置換基で置換されていても良く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は  
 10 、ハロゲン、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、フェニルチオ、ベンジルチオ、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、カルボキシル  
 15 、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルカルバモイル、 $-NR^2R^3$  ( $R^2$  および  $R^3$  は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、カルボキシル、または直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルである。)、スルホ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホ、スルフィノ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィノ、ヒドロキシ置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ヒドラジノカルボニル、アミジノ、ニトロ、  
 20 シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチ

オシアナト、ニトロソ、オキソ、イミノまたはチオキソである。

$L^1$ および $L^2$ は、同一であるかまたは異なり、それぞれ、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンであるか、または存在せず、

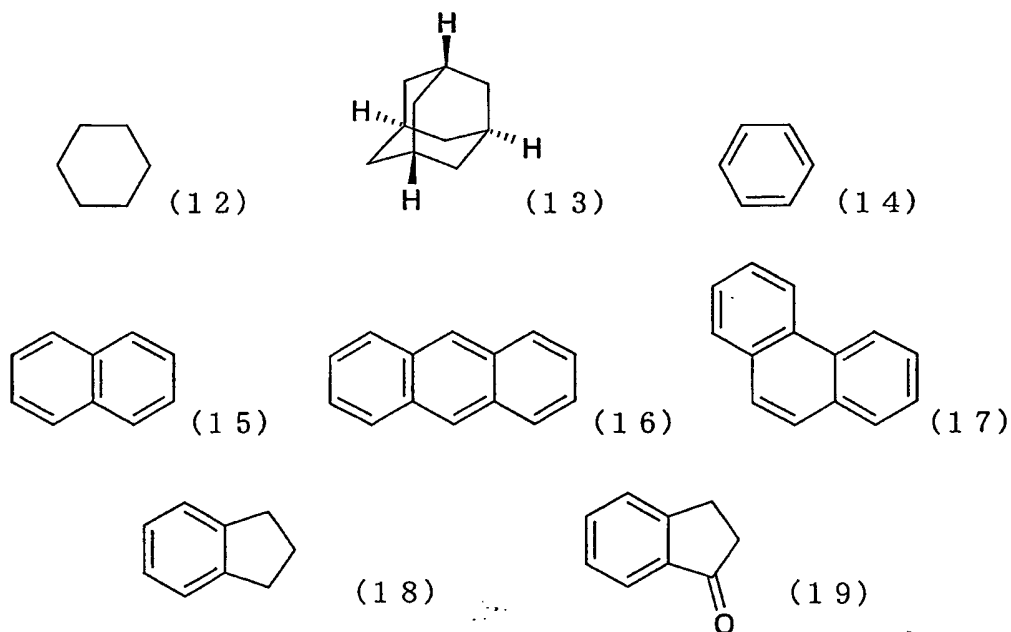
$R^1$ は、水素、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ホルミル、直鎖  
5 もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル、ベンゾイル、またはベンジルカルボニルである。

本発明の化合物は、前記の構造を有することにより、安定性、溶解性等の物性に優れており、しかも、強いHDAC阻害活性を有する。

10

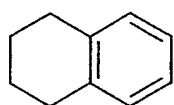
前記式(1)中の[A]、[B]、[C]、 $L^1$ 、 $L^2$ および $R^1$ は、下記の条件を満たすことが好ましい。すなわち、

[A]は、下記(12)～(64)のいずれかの式で表される分子から任意の2個の水素を除いた構造式で表される原子団である。

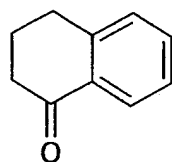


15

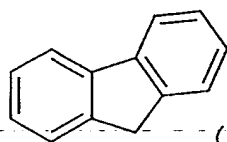




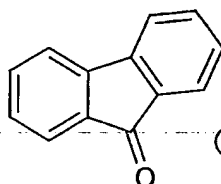
(20)



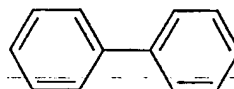
(21)



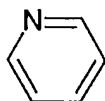
(22)



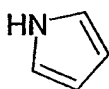
(23)



(24)



(25)



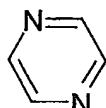
(26)



(27)



(28)



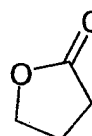
(29)



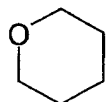
(30)



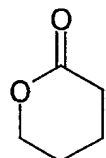
(31)



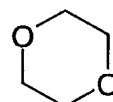
(32)



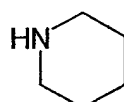
(33)



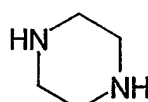
(34)



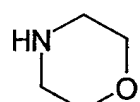
(35)



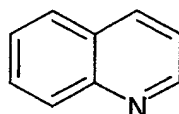
(36)



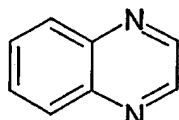
(37)



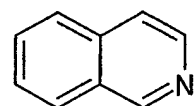
(38)



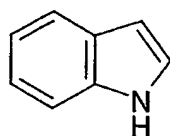
(39)



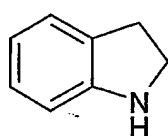
(40)



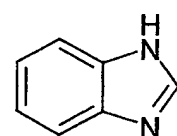
(41)



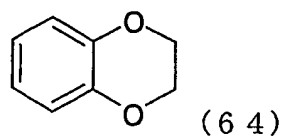
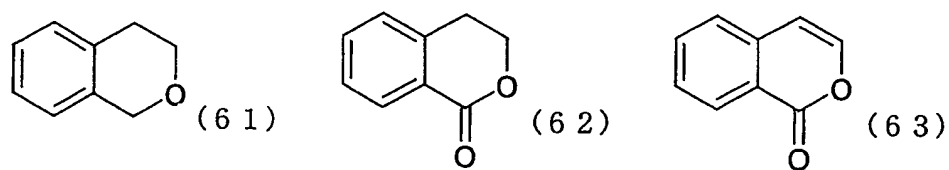
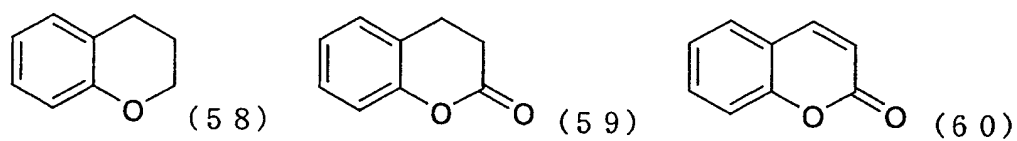
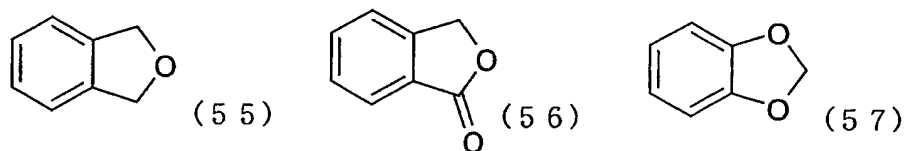
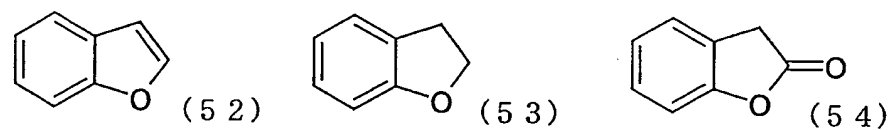
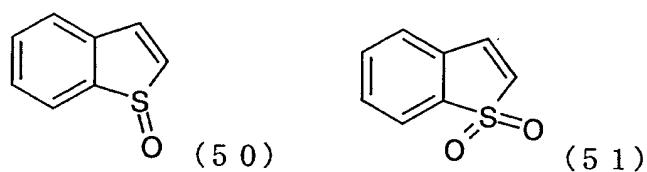
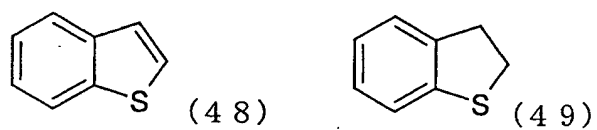
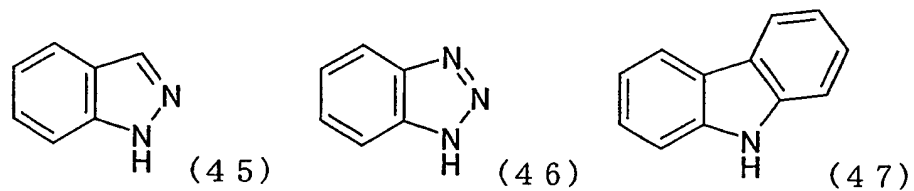
(42)



(43)

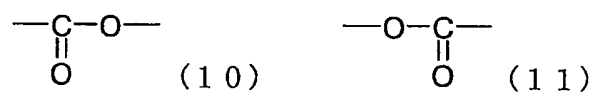
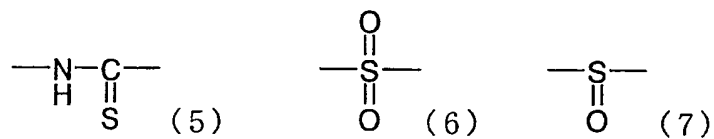
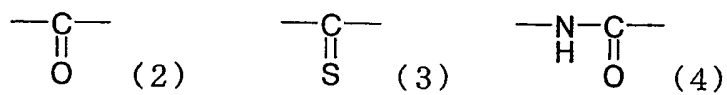


(44)

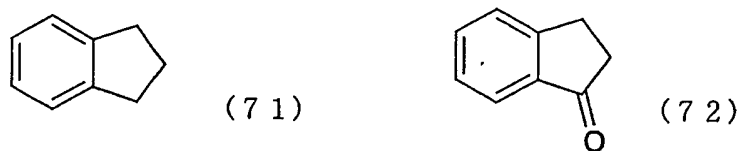
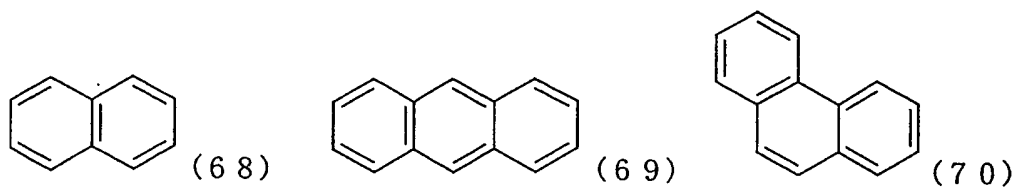
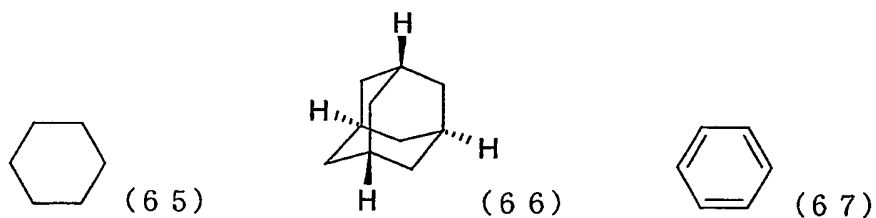


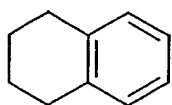
ただし、上記 [A] は、1 個または複数の置換基で置換されていても良

- く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は、ハロゲン、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル
- 5 チオ、フェニルチオ、ベンジルチオ、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、カルボキシル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルカルバモイル、 $-NR^2R^3$  ( $R^2$  および  $R^3$  は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、直
- 10 鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、カルボキシル、または直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルである。)、スルホ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホ、スルフィノ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィノ、ヒドロキシ置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル
- 15 、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ヒドラジノカルボニル、アミジノ、ニトロ、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロソ、オキソ、イミノまたはチオキソである。
- 20 [B] は、前記 (2) ~ (11) のいずれかの式で表される原子団である。

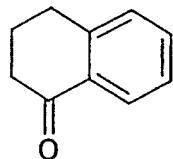


〔C〕は、下記（65）～（117）のいずれかの式で表される分子から任意の1個の水素を除いた構造式で表される置換基である。

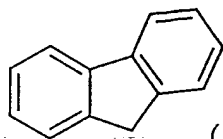




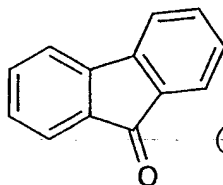
(73)



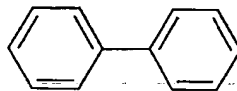
(74)



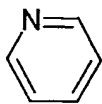
(75)



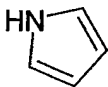
(76)



(77)



(78)



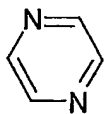
(79)



(80)



(81)



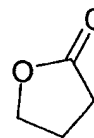
(82)



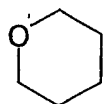
(83)



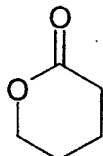
(84)



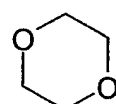
(85)



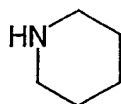
(86)



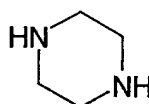
(87)



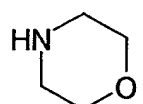
(88)



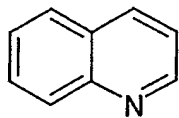
(89)



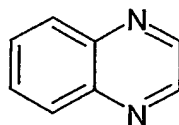
(90)



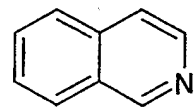
(91)



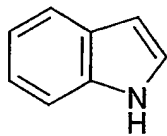
(92)



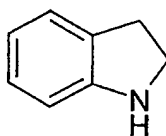
(93)



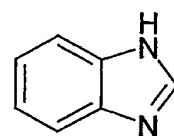
(94)



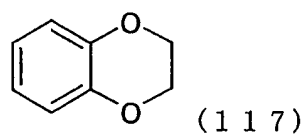
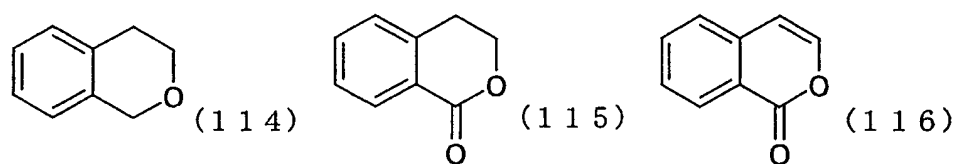
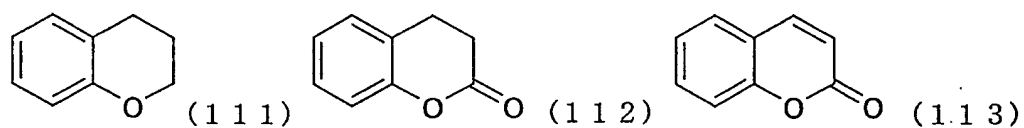
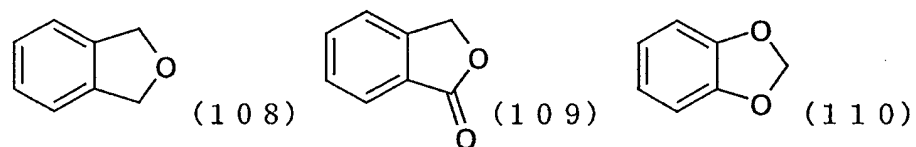
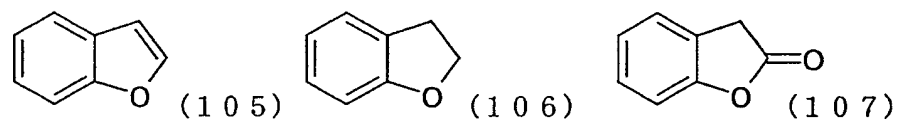
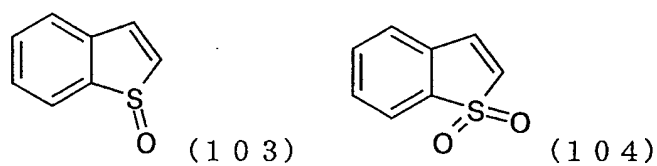
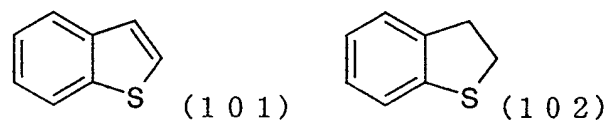
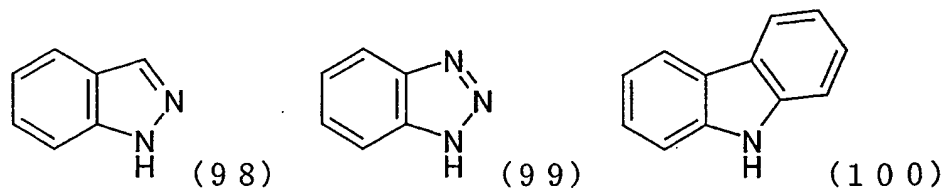
(95)



(96)



(97)



ただし、上記 [C] は、1 個または複数の置換基で置換されていても良

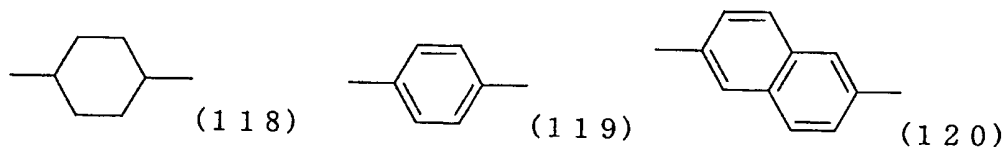
- く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は、ハロゲン、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル
- 5 チオ、フェニルチオ、ベンジルチオ、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、カルボキシル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルカルバモイル、 $-NR^2R^3$  ( $R^2$  および  $R^3$  は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、直
- 10 鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、カルボキシル、または直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルである。)、スルホ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホ、スルフィノ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィノ、ヒドロキシ置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル
- 15 、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ヒドラジノカルボニル、アミジノ、ニトロ、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロソ、オキソ、イミノまたはチオキソである。
- 20  $L^1$  および  $L^2$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_{12}$  アルキレンであるか、または存在せず、  
 $R^1$  は、水素、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、ベンゾイル、またはベンジルカルボニルである。

25

前記式 (1) 中の [A]、[B]、[C]、 $L^1$ 、 $L^2$  および  $R^1$  は、

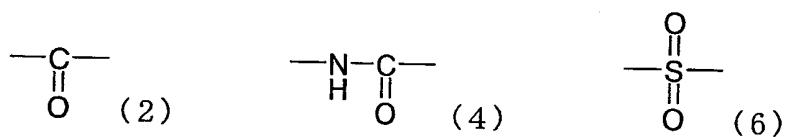
下記の条件を満たすことがより好ましい。すなわち、

[A] は、下記 (118) ~ (120) のいずれかの式で表される原子団である。

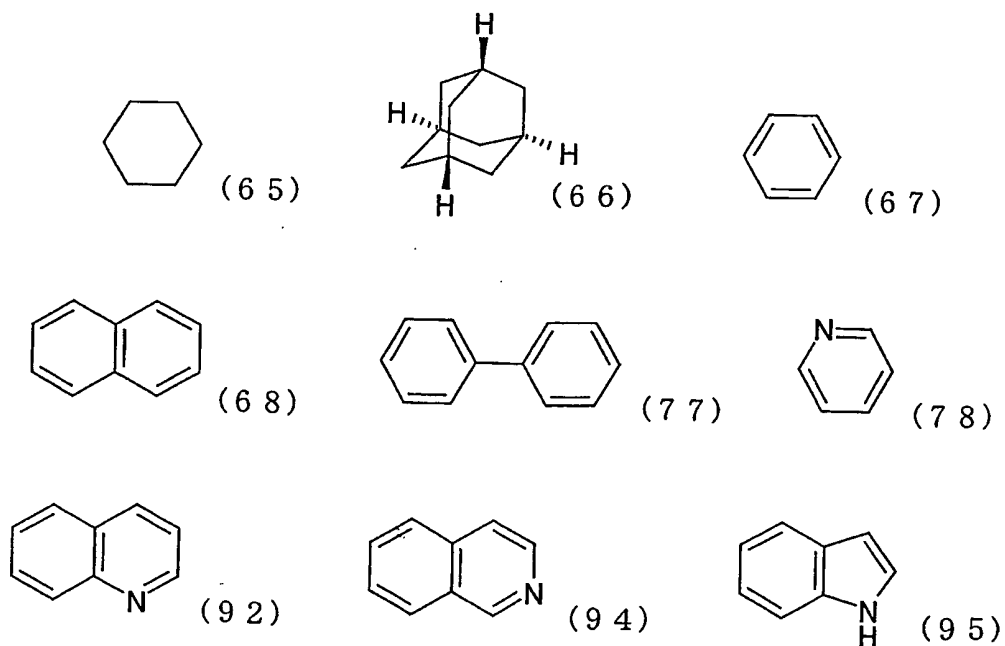


5

[B] は、前記 (2)、(4) または (6) のいずれかの式で表される原子団である。



[C] は、前記 (65) ~ (68)、(77)、(78)、(92)、  
10 (94) または (95) のいずれかの式で表される分子から任意の 1  
個の水素を除いた構造式で表される置換基である。





ただし、上記 [C] は、1 個または複数の置換基で置換されていても良く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、メトキシ、または  $-NR^2$   
 5  $R^3$  ( $R^2$  および  $R^3$  は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたは  $t$ -ブトキシカルボニルである。) である。

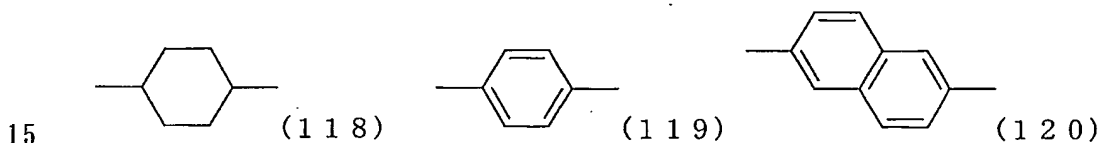
$L^1$  は  $(CH_2)_n$ 、 $L^2$  は  $(CH_2)_m$  ( $n$  および  $m$  は同一であるかまたは異なり、それぞれ 0 ~ 3 までの整数である) であり、そして、

$R^1$  は水素である。

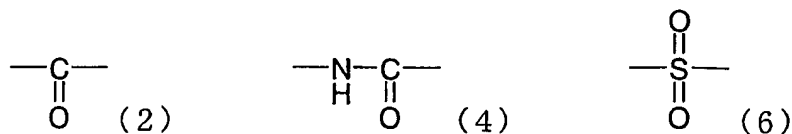
10

前記式 (1) 中の [A]、[B]、[C]、 $L^1$ 、 $L^2$  および  $R^1$  は、下記の条件を満たすことが特に好ましい。すなわち、

[A] は、前記 (118) ~ (120) のいずれかの式で表される原子団である。

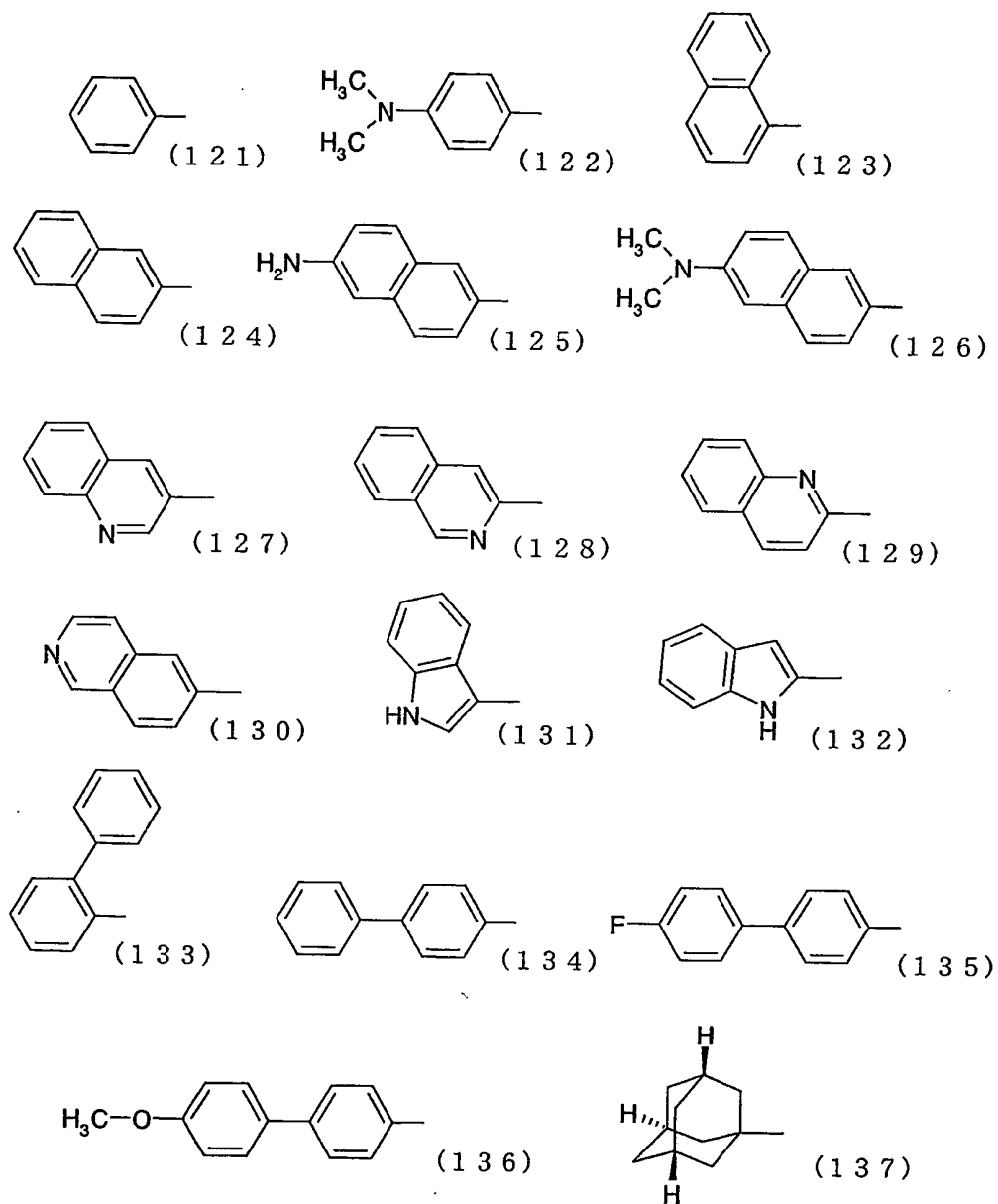


[B] は、前記 (2)、(4) または (6) のいずれかの式で表される原子団である。



20

[C] は、下記 (121) ~ (137) のいずれかの式で表される置換基である。



$L^1$ は $(CH_2)_n$ 、 $L^2$ は $(CH_2)_m$  ( $n$ および $m$ は同一であるかまたは異なり、それぞれ0または1である)であり、そして、

5  $R^1$ は水素である。

前記式(1)のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体は、最適には、下記の化合物からなる群から選択される。

- 4-(ジメチルアミノ)-N-( { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メチル) ベンズアミド、
- 5 N-( { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メチル) -2-ナフトアミド、
- N-( { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、
- N-ヒドロキシ-4- { [ (フェニルスルフォニル) アミノ] メチル }  
10 シクロヘキサンカルボキサミド、
- N-ヒドロキシ-4- { [ (2-ナフチルスルフォニル) アミノ] メチル } シクロヘキサンカルボキサミド、
- 4-( { [ (1-アダマンチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル) -N-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド、
- 15 N-( { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メチル) -1-ナフトアミド、
- N- { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } -2-ナフトアミド、
- 6-アミノ-N- { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル }  
20 } -2-ナフトアミド、
- N- { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } -1-ナフトアミド、
- N- { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、
- 25 4'-フルオロ-N- { 4-[ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、

- N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } [ 1, 1' - ビフェニル ] - 2 - カルボキサミド、  
N-ヒドロキシ- 4 - { [ (フェニルスルフォニル) アミノ] メチル } ベンズアミド、
- 5 N-ヒドロキシ- 4 - { [ (2-ナフチルスルフォニル) アミノ] メチル } ベンズアミド、  
4 - ( { [ (1-アダマンチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル ) - N-ヒドロキシベンズアミド、  
4 - ( { [ 4 - (ジメチルアミノ) ベンゾイル ] アミノ } メチル ) - N-ヒドロキシベンズアミド、
- 10 6 - (ジメチルアミノ) - N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 2 - ナフトアミド、  
N-ヒドロキシ- 6 - [ (フェニルアセチル) アミノ ] - 2 - ナフトアミド、
- 15 N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 4' - メトキシ [ 1, 1' - ビフェニル ] - 4 - カルボキサミド、  
N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 3 - キノリンカルボキサミド、  
N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 3 - イソキノリンカルボキサミド、
- 20 N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 2 - キノリンカルボキサミド、  
N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 6 - イソキノリンカルボキサミド、
- 25 N-ヒドロキシ- 6 - [ (2-ナフトイルアミノ) メチル ] - 2 - ナフトアミド、

N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 1 H-イ  
ンドール- 3 -カルボキサミド、および

N- { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 1 H-イ  
ンドール- 2 -カルボキサミド。

5

さらに、本発明は、人間または動物の患者のHDAC活性に関連する疾患を治療もしくは予防するか、またはその症状を軽減する方法であり、前記本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれらの塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質の有効量を前記患者に投与することを含む方法を提供する。

さらに、本発明は、医薬の製造のために、前記本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれらの塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質を使用する方法を提供する。前記医薬は、HDAC活性に関連する疾患を治療もしくは予防するか、またはその症状を軽減するための医薬であることが好ましい。

つぎに、本発明の医薬は、上記本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれらの塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質を活性成分として含む医薬である。

本発明の医薬は、好ましくは、一種類以上の薬学的に許容可能な添加物をさらに含む。

本発明の医薬は、前記活性成分がヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害活性を有することにより、細胞の増殖に関わる疾患の治療、症

状の軽減および予防の用途に使用することができる。前記細胞の増殖に関わる疾患は、脳腫瘍、頭頸部癌、神経芽細胞腫、副鼻孔癌、咽頭癌、食道癌、肺癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、肝癌、胆道癌、膵癌、前立腺癌、膀胱癌、精巣癌、乳癌、子宮癌、子宮筋腫、子宮頸癌、卵巣癌、急性  
5 白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、赤血球増加症、真正多血症、本態性血小板増多症、骨髄腫、骨肉腫、絨毛癌、ホジキン病、非ホジキン病、膠芽種、星状細胞腫および軟組織肉腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患であることが好ましい。

さらに、本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体またはその塩  
10 は強い癌細胞増殖抑制活性を有するため、本発明の医薬は、抗癌剤または制癌剤として使用することが好ましい。

さらに、本発明の医薬は、免疫抑制剤または遺伝子治療の効果増強剤として使用することが好ましい。

さらに、本発明の医薬は、神経変性疾患の治療、症状の軽減および予  
15 防から選択される少なくとも一つの用途に使用することが好ましい。前記神経変性疾患は、ポリグルタミン酸反復配列の拡張に起因する疾患が好ましく、ハンチントン病、ハンチントン病、spino-bulbar muscular atrophy (SBMA)、 spinocerebellar ataxia type1 (SCA1)、 dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)、 Machado-Joseph disease (SC  
20 A3) および spinocerebellar ataxia type6 (SCA6) からなる群から選択される少なくとも一つの疾患が特に好ましい。

また、本発明のHDACインヒビターは、前記本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれらの塩からなる群から選択される少なくとも一  
25 種類の物質を含むHDACインヒビターである。

発明を実施するための最良の形態

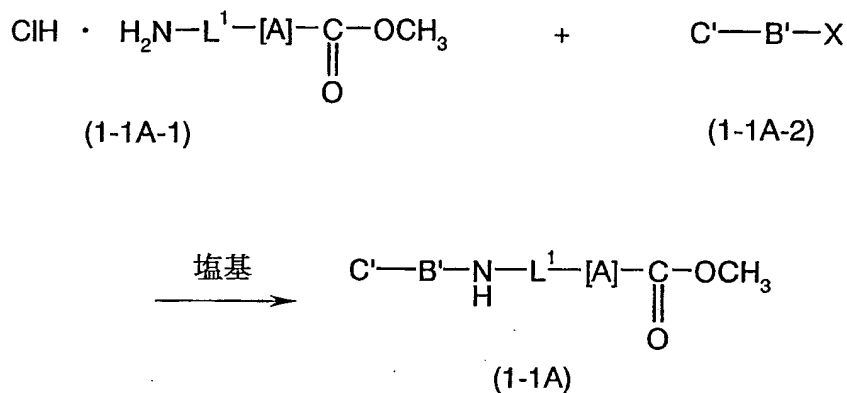
本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体またはその塩は、例えば、下記の方法Aまたは方法Bにより製造することができる。ただし、本発明の新規化合物は、これらの製造方法に限定されず、他の製造方法

5 により使用しても良い。

(方法A)

方法Aは、つぎの第1A工程～第4A工程までの工程を用いて実施することができる。

10 [第1A工程]



第1A工程

第1A工程では、上記化合物(1-1A-1)および(1-1A-2)

15 )を、塩基の存在下、または塩基と縮合剤の存在下で縮合させて化合物(1-1A)を得る。後者のように塩基と縮合剤の存在下で縮合を行う場合は、さらに添加剤を含む条件下で反応させてもよい。上記スキームにおいて、[A]および[L<sup>1</sup>]は前記式(1)で定義した通りである。C'は、前記[C]のうち、単環式、二環式または三環式の5～16

員芳香環であり、ヘテロ原子を含んでいてもいなくても良い。そして、  
B' はカルボニル基またはスルフォニル基であり、Xはハロゲンまたは  
水酸基である。すなわち、上記（1-1A-2）は、アリールカルボン  
酸ハロゲン化物、アリールカルボン酸、アリールスルホン酸ハロゲン化  
5 物またはアリールスルホン酸である。

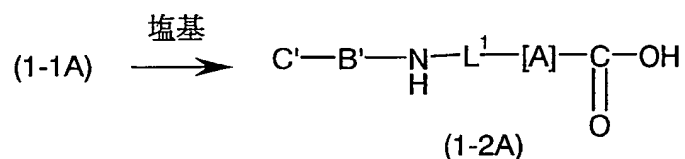
上記化合物（1-1A-1）としては、例えば、メチル 4-（アミ  
ノメチル）シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩またはメチル 4-  
（アミノメチル）ベンゾエート塩酸塩等を使用することができる。そし  
て、上記塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DMAP、DBU、DBN、  
10 等を使用することができる。縮合剤としては、例えば、ビス（2-オキ  
ソー3-オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド（BOP-Cl）、ジシク  
ロヘキシルカルボジイミド（DCC）、または1-エチル3-（3-ジメ  
チルアミノプロピル）-カルボジイミド塩酸塩（WSC・HCl）等を用いる  
ことができ、添加剤としては、例えば、HOBt、HONB、HOSu等を用いるこ  
15 とができる。反応溶媒は、非プロトン性溶媒であれば特に限定されない  
が、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン  
等のエーテル類や、クロロホルムおよび塩化メチレン等のハロゲン化ア  
ルキルや、DMF等のアミド類を用いることができる。反応温度および反  
応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選  
20 択することができる。前記反応温度は、例えばマイナス20～100℃  
、好ましくは0～30℃である。前記反応時間は、例えば10分～24  
時間、好ましくは30分～15時間である。

また、アリールカルボン酸をシュウ酸クロリドと反応させて上記（1  
-1A-2）を発生させた後、上記（1-1A-1）および塩基を加えて縮合  
25 させることもできる。溶媒は、上記と同様のものを使用することが  
可能である。アリールカルボン酸とシュウ酸クロリドとの反応温度は



、例えばマイナス20～100℃、好ましくは0～30℃である。反応時間は、例えば10分～12時間、好ましくは30分～1時間である。縮合反応の反応温度および反応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選択することができる。前記反応温度は、例えばマイナス20～100℃、好ましくは0～30℃である。前記反応時間は、例えば10分～24時間、好ましくは30分～12時間である。

[第2A工程]

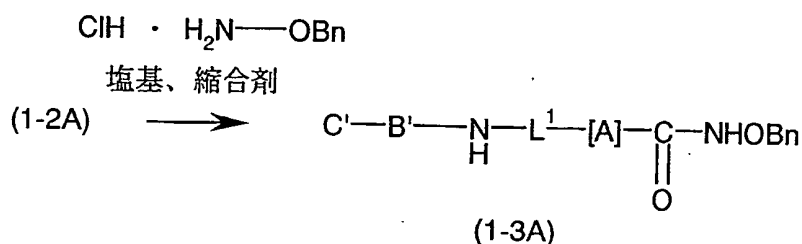


## 第2A工程

第2 A工程では、前記化合物（1－1 A）を、塩基とともに溶媒に溶かして加水分解し、カルボン酸（1－2 A）を得る。この場合の塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物を使用することができる。前記溶媒としては、例えば、水または水と有機溶媒との混合溶媒を使用することができる。この有機溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類や、アセトニトリル等のニトリル類や、メタノールおよびエタノール等のアルコール類を用いることができる。反応温度および反応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選択することができる。前記反応温度は、例えばマイナス20～100℃、好ましくは0～30℃である。前記反応時間は、例えば10分～24時間、好ましくは30分～3時間である。そして、反応後の

液を酸性にすることにより析出する結晶を濾取または有機溶媒抽出し、カルボン酸（１－２Ａ）を得ることができる。

[第３Ａ工程]



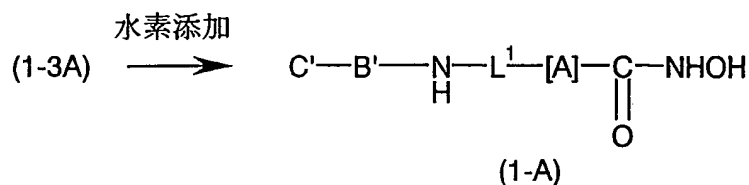
5

第3A工程

第３Ａ工程では、カルボン酸（１－２Ａ）を、塩基および縮合剤の存在下、Ｏ－ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させ、一般式（１－３Ａ）で表されるヒドロキシベンジル体を得る。また、この工程は、さらに添加剤を含む条件下で行ってもよい。この場合の塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DMAP、DBU、DBN等を使用することができ、縮合剤としては、例えば、BOP-Cl、DCC、WSC・HCl等を用いることができる。反応溶媒は、非プロトン性溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類や、アセトニトリル等のニトリル類や、クロロホルムおよび塩化メチレン等のハロゲン化アルキルや、DMF等のアミド類を用いることができる。また、前記添加剤としては、例えば、HOBt、HONB、HOSu等が使用できる。反応温度および反応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選択することができる。前記反応温度は、例えばマイナス２０～１００℃、好ましくは０～３０℃である。前記反応時間は、例えば１０分～２４時間、好ましくは３０分～１２時間である。

20

## [第4A工程]



## 第4A工程

- 5 第4A工程では、ヒドロキシベンジル体（1-3A）を水素添加反応により脱ベンジル化して、最終の目的化合物（1-A）を得る。この水素添加反応は、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸、等の溶媒を使用し、パラジウム、水酸化パラジウム、パラジウム炭素、ラネーニッケル、白金等の触媒
- 10 を用いて行うことができる。反応温度、反応圧力および反応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選択することができる。前記反応温度は、例えばマイナス20～100℃、好ましくは0～30℃である。前記反応圧力は、例えば $10^5 \sim 10^7$  Pa、好ましくは $10^5 \sim 10^6$  Paである。前記反応時間は、例えば1～36時
- 15 間、好ましくは5～12時間である。

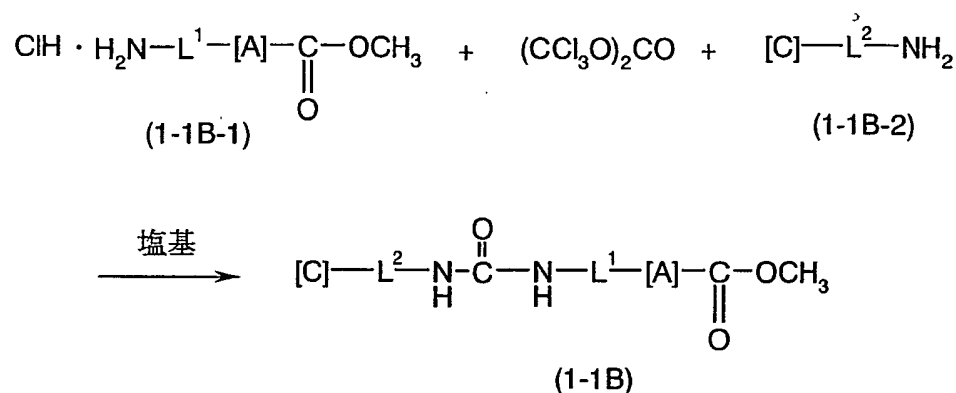
- なお、上記スキーム中には示していないが、C'上にターシャリーブチルオキシカルボニルアミノ（BocNH）基が存在する場合は、まず、上記と同様の方法により脱ベンジル化し（第4A-1工程）、つぎに、得られた脱ベンジル体を酸処理してBocを脱離させて（第4A-2工程）
- 20 、最終の目的化合物（1-A）を得ることができる。第4A-2工程は、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒および塩酸を用いて行うことができる。このときの反応温度は特に限

定されないが、例えば 0～50℃、好ましくは 20～30℃である。反応時間も特に限定されないが、例えば 5分～5時間、好ましくは 10分～1時間である。

## 5 (方法 B)

方法 B は、つぎの第 1 B 工程～第 4 B 工程までの工程を用いて実施することができる。

[第 1 B 工程]



10

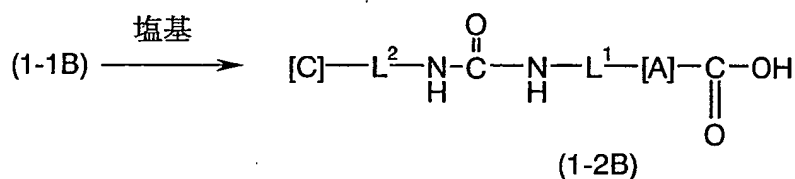
第 1 B 工程

第 1 B 工程では、上記化合物 (1-1B-1) および (1-1B-2) と、ホスゲンまたはトリホスゲンを、塩基の存在下で縮合させて化合物 (1-1B) を得る。上記スキームにおいて、[A]、[C]、[L<sup>1</sup>] および [L<sup>2</sup>] は前記式 (1) で定義した通りである。

上記化合物 (1-1B-1) としては、例えば、メチル 4-(アミノメチル) シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩またはメチル 4-(アミノメチル) ベンゾエート塩酸塩等を使用することができ、化合物 (1-1B-2) としては、例えば 1-アダマンチルアミン等を使用す

ることができる。上記塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DMAP、DBU、DBN、等を使用することができる。反応溶媒は、非プロトン性溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類や、アセトニトリル等のニトリル類や、クロロホルムおよび塩化メチレン等のハロゲン化アルキルや、DMF等のアミド類を使用することができる。反応温度および反応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選択することができる。前記反応温度は、例えば0～100℃、好ましくは10～30℃である。前記反応時間は、例えば5分～3時間、好ましくは30分～1時間である。

[第2B工程]



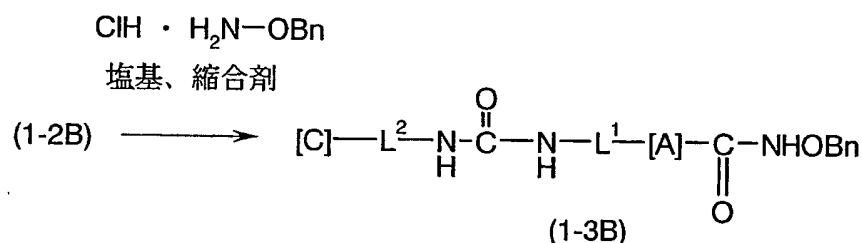
第2B工程

第2B工程では、前記化合物(1-1B)を、塩基とともに溶媒に溶かして加水分解し、カルボン酸(1-2B)を得る。この場合の塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物を使用することができる。前記溶媒としては、例えば、水または水と有機溶媒との混合溶媒を使用することができる。この有機溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類や、アセトニトリル等のニトリル類や、メタノールおよびエタノール等のアルコール類を用いることができる。反応温

度および反応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選択することができる。前記反応温度は、例えばマイナス 20 ~ 100℃、好ましくは 0 ~ 30℃である。前記反応時間は、例えば 10 分 ~ 24 時間、好ましくは 30 分 ~ 3 時間である。そして、反応後の

5 液を酸性にすることにより析出する結晶を濾取または有機溶媒抽出し、カルボン酸 (1-2B) を得ることができる。

[第 3 B 工程]



第3B工程

10

第 3 B 工程では、カルボン酸 (1-2 B) を、塩基および縮合剤の存在下、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させ、一般式 (1-3 B) で表されるヒドロキシベンジル体を得る。この場合の塩基としては、例えば、トリエチルアミン、DMAP、DBU、DBN等を使用することが

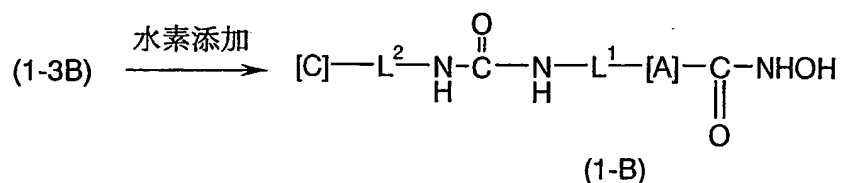
15 でき、縮合剤としては、例えば、BOP-Cl、DCC、WSC・HCl等を用いることができる。反応溶媒は、非プロトン性溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサン等のエーテル類や、アセトニトリル等のニトリル類や、クロロホルムおよび塩化メチレン等のハロゲン化アルキルや、DMF等のアミド類を用い

20 ることができる。反応温度および反応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選択することができる。前記反応温度

は、例えばマイナス20～100℃、好ましくは0～30℃である。前記反応時間は、例えば10分～24時間、好ましくは30分～12時間である。

[第4B工程]

5



第4B工程

第4B工程では、ヒドロキシベンジル体（1-3B）を水素添加反応により脱ベンジル化して、最終の目的化合物（1-B）を得る。この水素添加反応は、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸、等の溶媒を使用し、パラジウム、水酸化パラジウム、パラジウム炭素、ラネーニッケル、白金等の触媒を用いて行うことができる。反応温度、反応圧力および反応時間は特に限定されず、反応させる化合物および溶媒に応じて適宜選択することができる。前記反応温度は、例えばマイナス20～100℃、好ましくは0～30℃である。前記反応圧力は、例えば $10^5 \sim 10^7$  Pa、好ましくは $10^5 \sim 10^6$  Paである。前記反応時間は、例えば1～36時間、好ましくは5～12時間である。

なお、ターシャリーブチルオキシカルボニルアミノ（BocNH）基が存在する場合は、方法Aで述べた手段と同様にしてBocを脱離させることができる。

前記式（1）で示した化合物またはその塩が、互変異性体または立体

異性体（例：幾何異性体および配座異性体）を有するときは、それらの分離された各異性体および混合物もまた本発明の範囲に含まれる。

式（１）の化合物またはその塩が、その構造に不斉炭素を有するときは、それらの光学活性体およびラセミ混合物もまた本発明の範囲に含まれる。

式（１）で示される化合物の塩は、酸付加塩でも塩基付加塩でも良い。

前記酸付加塩を形成する酸は、無機酸でも有機酸でも良い。無機酸としては、特に限定されないが、例えば、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等が可能である。有機酸も特に限定されないが、例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモベンゼンスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸等が可能である。

前記塩基付加塩を形成する塩基は、無機塩基でも有機塩基でも良い。無機塩基としては、特に限定されないが、例えば、水酸化アンモニウム、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等が可能であり、より具体的には、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム等が可能である。有機塩基も特に限定されないが、例えば、エタノールアミン、トリエチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン等が可能である。

本発明の化合物の投与形態は特に限定されず、その目的に応じて、経口的に、または非経口的に投与することができる。経口剤として投与する時の形態は、特に限定されず、通常のおよび腸溶性錠剤、カプセル、ピル、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、溶剤、懸濁剤、シロップ



プ、固体もしくは液体エアロゾル、および乳濁液等、当業者が通常用いる形態を選択することができる。また、非経口投与時の形態も特に限定されず、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与等、当業者が通常用いる形態を選択することができる。

5      本発明の化合物の1回当たりの投与量および投与間隔等は特に限定されず、その目的に応じて適宜選択することができる。それらは、患者の年齢、体重、性別、医学的状态、病状、投与経路、患者の代謝・排泄機能のレベル、使用される剤形、投与される特定の化合物およびその塩を含む種々の要素を考慮して、当業者によって選定される。

10      本発明の化合物は、投与に先立ち、1種以上の薬学的に許容可能な添加物と共に製剤することが好ましい。その添加物は、特に限定されないが、例えば、担体、希釈剤、香料、甘味料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、およびカプセル化材等の不活性物質である。

前記製剤を作製するには、活性物質を、例えば希釈剤と混合しても担  
15      体に封入しても良く、その担体は、例えば、カプセル、小袋、紙その他の容器の形態が可能である。前記担体は希釈剤を兼ねてもよく、固体でも、半固体でも、ビヒクルとして作用する液体でも良い。前記製剤の形態は、例えば、錠剤、ピル、散剤、ローゼンジ、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル、軟膏、軟・硬ゼラチンカプセル  
20      、坐薬、滅菌注射用液および包装滅菌散剤の形態が可能である。

前記製剤に使用する添加物は特に限定されないが、経口投与する場合は、例えば、以下に列挙する物質を使用することができる。担体としては、例えば、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、炭酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、リン酸カル  
25      シウム、硫酸カルシウム、メチルセルロース等が可能である。崩壊剤としては、例えば、トウモロコシ粉、デンプン、メチルセルロース、寒天

、ベントナイト、キサンタンガム、アルギン酸等が可能である。結合剤としては、例えば、ゼラチン、天然糖、ペータラクトース、トウモロコシ甘味料、天然および合成ゴム、アラビアゴム、トラガカントゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等が可能である。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、食塩、タルク等が可能である。

#### 10 (実施例)

つぎに、本発明の実施例について説明する。しかし、本発明は以下の実施例に限定されない。

なお、以下のデータにおいて、融点 (m p) はすべて未補正值である。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、日本電子 商品名 JNM-EX270 FT  
15 NMR SYSTEM ( $^1\text{H}$ 測定時 270 MHz) を用いて測定した。ケミカルシフトは百万分率 (p p m) で表している。内部標準 0 p p m には、テトラメチルシラン (TMS) を用いた。結合定数 (J) は、ヘルツで示しており、略号 s、d、t、q、m および b r は、それぞれ、一重線 (s  
inglet)、二重線 (doublet)、三重線 (triplet)、四重線 (quartet)、多重  
20 線 (multiplet) および広幅線 (broad) を表す。赤外 (IR) スペクトルは、島津製作所 商品名 FTIR-8400 を用い、K B r 法により測定した。質量分析 (MS) は、日本電子 商品名 Tandem MStation JMS-700 を用い、電子衝撃イオン化法 (EI-MS)、電子スプレーイオン化法 (ESI-MS)、または高速原子衝突イオン化法 (FAB-MS) により行った。また、高分解能  
25 質量分析 (HR-MS および HR-FABMS) も、上記の機器を用いて行った。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、プレコートされたシリカゲルプレ

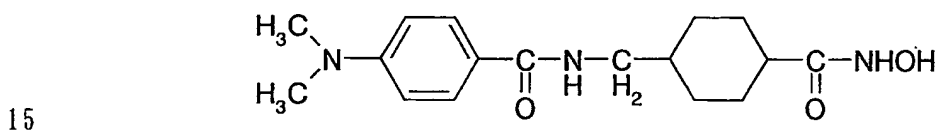
ート (Merck社 商品名Merck Silica gel 60 F254 PLC Plate) を用い  
て行った。全てのカラムクロマトグラフィー分離には、シリカゲル (Me  
rck社 商品名Merck Silica gel 60) を用いた。全ての化学物質は、  
試薬級であり、和光純薬工業株式会社、Sigma-Aldorich. Co.、関東化  
5 学株式会社および東京化成工業株式会社から購入した。

### [ I. 合成 ]

以下の手順により、下記実施例 1～20 の化合物を合成した。なお、  
実施例 1～5、7～15 および 17～20 では前記方法 A に従い、実施  
10 例 6 および 16 では前記方法 B に従って合成した。

#### 実施例 1

4-(ジメチルアミノ)-N-({4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シク  
ロヘキシル}メチル)ベンズアミド



(第 1 A 工程：メチル 4-({[4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ}  
メチル)シクロヘキサンカルボキシレート)

4-(ジメチルアミノ)安息香酸 (0.79 g) とメチル 4-(アミノメチ  
ル)シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (0.79 g) のジクロロメタ  
ン (28 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (2.67 mL) とビス(2-オキ  
20 ソー3-オキソゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (1.35 g) を加えて、  
室温で15時間攪拌した。反応液を、飽和重曹水溶液に引き続き飽和食塩  
水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリ  
カゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製

し、無色結晶のメチル 4-([4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボキシレート (14g, 収率96%) を得た。以下に、この化合物の機器分析データを示す(以下同じ)。

mp. 121.5–123.5 °C

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3369, 3311, 2904, 1718, 1629, 1564, 1437, 1278, 1240, 1104, 753, 670

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.60 (6H, m), 1.82–1.83 (1H, m), 1.87–1.88 (4H, m), 1.99 (3H, m), 3.30 (3H, s), 4.21 (2H, d), 5.67 (1H, s), 6.17 (1H, t), 7.34–7.37 (2H, m), 7.89–7.93 (2H, m)

10 .

EI-MS  $m/z$  318 ( $M^+$ ), 164, 148.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ :  $m/z$  318.1943; 実測値:  $m/z$  318.1955

(第2A工程: 4-([4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボン酸)

15 第1A工程で得たメチル 4-([4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボキシレート (0.5 g) のテトラヒドロフラン (3.1 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (5.5 mL) を加えた後、室温で12時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを除去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結  
20 晶を析出させた。これを濾取し、乾燥させ、無色結晶として4-([4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボン酸 (0.5 g, 収率88%) を得た。

mp. 123.0–123.5°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3502, 3373, 2905, 1695, 1625, 1585, 1416, 1297, 1235, 764

25

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.70–1.72 (5H, m), 1.92–1.94 (1H, m), 1.98–1.9

9 (5H, m), 2.05 (3H, m), 4.32 (2H, s), 7.34–7.38 (2H, m), 7.95–7.99 (2H, m).

EI-MS  $m/z$  304 ( $M^+$ ), 178, 164, 148.

HR-MS 計算値  $C_{17}H_{24}N_2O_3$ :  $m/z$  304.1787; 実測値:  $m/z$  304.1793.

- 5 (第3 A工程: N-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチル]-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド)

第2 A工程で得た4-([4-(ジメチルアミノ)ペンゾイル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボン酸 (0.4 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.20 g) のジクロロメタン (6.6 mL) 懸濁液にトリエ  
10 チルアミン (0.72 mL) とビス(2-オキソ-3-オキソゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.36 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄し、得られた溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これをシリカゲル薄層クロマトグラ  
15 フィー (酢酸エチル: メタノール=20 : 1) により精製して、無色結晶のN-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチル]-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド (0.30 g, 収率49%) を得た。  
。

mp. 199.0–201.0°C

- IR (KBr)  $cm^{-1}$  3356, 2905, 1685, 1626, 1560, 1292, 1089, 1016, 89  
20 3, 746, 629

(第4 A工程: 4-(ジメチルアミノ)-N-[(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド)

- 第3 A工程で得たN-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチル]-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド (0.15 g)  
25 のメタノール (4.0 mL) 溶液に10% Pd/C (13.0 mg) を加えて、水素気流下、室温で6時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾

液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10：1）により精製して無色結晶として4-（ジメチルアミノ）-N-（{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド（0.10 g, 収率82%）を得た。

5 mp. 164.0-178.5 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3448, 3340, 2918, 1650, 1602, 1555, 1451, 1357, 1161, 1036, 902, 838, 739, 608, 532, 466

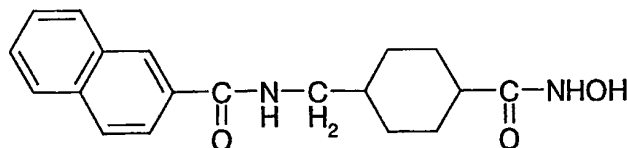
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.59 (5H, m), 1.85-1.54 (5H, m), 1.98 (3H, m), 2.34 (1H, m), 5.13 (2H, m), 7.23-7.25 (2H, m), 7.63-7.66 (10 2H, m).

EI-MS  $m/z$  319 ( $M^+$ ), 301, 275, 178, 164, 148.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ :  $m/z$  319.1896; 実測値:  $m/z$  319.1884.

## 実施例 2

15 N-（{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}メチル）-2-ナフトアミド



（第1A工程：メチル 4-[(2-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボキシレート）

20 メチル 4-（アミノメチル）シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩（2.0 g）と2-ナフトイルクロリド（1.84 g）のテトラヒドロフラン（50 mL）懸濁液に、トリエチルアミン（2.68 mL）を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を1 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これにより無

色結晶の4-[(2-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボキシレート (3.08 g, 収率99%) を得た。

mp. 135.0–136.5 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3344, 2944, 1726, 1629, 1461, 1322, 1183, 1015, 761, 485

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02–1.15 (2H, m), 1.39–1.53 (2H, m), 1.59–1.72 (1H, m), 1.91–1.97 (2H, m), 2.01–2.07 (2H, m), 2.23–2.33 (1H, m), 3.39 (2H, t), 3.67 (3H, s), 6.34 (1H, m), 7.51–7.60 (2H, m), 7.81–7.94 (4H, m), 8.28–8.28 (1H, m).

10 EI-MS  $m/z$  325 ( $M^+$ ), 294, 266, 185, 171, 155, 127.

(第2 A工程: 4-[(2-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸)

第1 A工程で得た4-[(2-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボキシレート (3.0 g) のテトラヒドロフラン (17 mL) 溶液に1 M  
15 水酸化リチウム水溶液 (28 mL) を加えた後、室温で12時間攪拌した。  
。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させた。これを濾取、乾燥させ無色結晶として4-[(2-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸 (2.48 g, 収率87%) を得た。

20 m.p. 149.5–155.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3299, 3059, 2930, 1692, 1637, 1548, 1451, 1313, 1204, 1149, 919, 826, 759, 692, 487

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.06–1.23 (2H, m), 1.40–1.54 (2H, m), 1.64–1.79 (1H, m), 1.95–2.00 (2H, m), 2.04–2.10 (2H, m), 2.24–2.35  
25 (1H, m), 3.34–3.35 (2H, m), 7.57–7.65 (2H, m), 7.89–8.03 (4H, m), 8.39–8.40 (1H, m).

EI-MS  $m/z$  311 ( $M^+$ ), 185, 171, 155, 127.

(第3 A工程: N-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル]シクロヘキシル)メチル]-2-ナフトアミド)

第2 A工程で得た4-[(2-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサン  
5 カルボン酸 (2.00 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.80 g) のジクロロメタン (31 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (3.55 mL) とビス(2-オキソ-3-オキソゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (1.80 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液および飽和食塩水で順番に洗浄した。得られた溶液は、無水硫酸ナトリウムで  
10 乾燥後減圧濃縮した。残渣をメタノールより再結晶して、無色針状晶としてN-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル]シクロヘキシル)メチル]-2-ナフトアミド (1.12 g, 収率42%) を得た。

mp. 214.9–216.0 °C

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3264, 2929, 1655, 1625, 1502, 1449, 1312, 1202, 10  
15 55, 734, 696, 588, 482

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89–1.01 (2H, m), 1.31–1.43 (2H, m), 1.56–1.57 (1H, m), 1.67–1.71 (2H, m), 1.81–1.84 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 3.17 (2H, t), 4.76 (3H, s), 7.32–7.39 (5H, m), 7.55–7.64 (2H, m), 7.91–8.04 (4H, m), 8.43 (1H, m), 8.58 (1H, t)  
20 ), 10.91 (1H, s).

EI-MS  $m/z$  416 ( $M^+$ ), 308, 292, 185, 171, 155, 127, 108.

(第4 A工程: N-[(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)メチル]-2-ナフトアミド)

第3 A工程で得たN-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル]シクロヘキシル)メチル]-2-ナフトアミド (0.52 g) のエタノール (45  
25 mL) 溶液に10% Pd/C (0.15 g) を加えて、水素気流下、室温で15時間



攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して、無色針状晶のN-({4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}メチル)-2-ナフトアミド (0.19 g, 収率48%) を得た。

5 mp. 195.0–195.9 °C

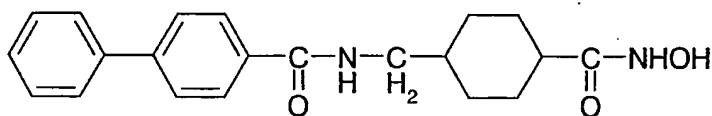
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3289, 2920, 1631, 1562, 1452, 1312, 1066, 779, 670, 474

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.98–1.12 (2H, m), 1.46–2.08 (8H, m), 3.19–3.27 (2H, m), 7.52–7.54 (2H, m), 7.82–7.92 (4H, m), 8.32 (1H, s)

10 ESI-MS  $m/z$  327 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

### 実施例 3

N-({4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}メチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



15

(第1A工程：メチル 4-{{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキシレート)

メチル 4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (1.9 g) と[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニルクロリド (1.99 g) のジクロロメタン (43 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (2.5 mL) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を1 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これにより無色結晶としてメチル 4-{{[([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキシレート (

20

3.39 g, 収率98%)を得た。

mp. 177.0–177.7°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3352, 2928, 1730, 1632, 1535, 1447, 1319, 1216, 1015, 849, 741, 684.

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 0.92–1.06 (2H, m), 1.23–1.37 (2H, m), 1.48–1.60 (1H, m), 1.77–1.82 (2H, m), 1.89–1.94 (2H, m), 2.21–2.32 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.58 (3H, s), 7.37–7.43 (1H, m), 7.47–7.52 (2H, m), 7.70–7.77 (4H, m), 7.92–7.96 (2H, m)

EI-MS  $m/z$  351 ( $M^+$ ), 292, 211, 197, 181, 152.

10 (第2 A工程: 4-{[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ}メチル}シクロヘキサンカルボン酸)

第1 A工程で得たメチル 4-{[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ}メチル}シクロヘキサンカルボキシレート (3.0 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (24 mL

15 )を加えた後、室温で12時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えてpH 3に調整し、結晶を析出させた。これを濾取し、乾燥させ、無色結晶として4-{[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ}メチル}シクロヘキサンカルボン酸 (2.45 g, 収率88%)を得た。

20 mp. 219.0–219.9 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3338, 3056, 2931, 1692, 2931, 1692, 1632, 1536, 1485, 1425, 1309, 941, 852, 743, 689, 517

EI-MS  $m/z$  337 ( $M^+$ ), 211, 197, 181, 152.

(第3 A工程: N-[(4-{(ベンジルオキシ)アミノ}カルボニル}シクロヘキシル)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)

25

第2 A工程で得た4-{[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]

アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボン酸 (2.0 g) と  $\alpha$ -ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.94 g) のジクロロメタン (30 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (3.2 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (1.66 g) を加え、室温で15時間攪拌した。

- 5 反応液を、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これを酢酸エチルで再結晶し、無色結晶としてN-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (1.89 g, 収率72%) を得た。

10 mp. 173.0-174.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3271, 2927, 1772, 1656, 1632, 1545, 1446, 1202, 746, 695

EI-MS  $m/z$  442 ( $M^+$ ), 420, 210, 197, 181, 152.

- (第4A工程: N-[(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)
- 15

- 第3A工程で得たN-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.5 g) のメタノール (40 mL) 溶液に10% Pd/C (240 mg) を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、
- 20 濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:1) により精製して、無色結晶としてN-[(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (0.31 g, 収率77%) を得た。

25 mp. 270.0-271.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3281, 2932, 1631, 1545, 1486, 1447, 1315, 951, 746

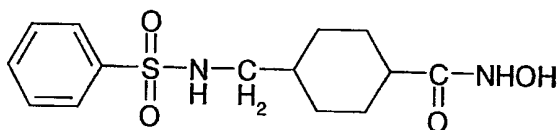
, 694, 563

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.96–1.11 (2H, m), 1.28–1.98 (8H, m), 3.18 (2H, m), 7.42–7.57 (3H, m), 7.75–7.81 (4H, m), 7.97–8.07 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, s), 10.38 (1H, s)

5 ESI-MS  $m/z$  353 ( $M+H^+$ )

#### 実施例 4

N-ヒドロキシ-4-[[[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル]シクロヘキサノール



10

(第1A工程：メチル 4-[[[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル]シクロヘキサノール)

メチル 4-(アミノメチル)シクロヘキサノール塩酸塩 (1.0 g) とベンゼンスルフォニルクロリド (0.85 g) のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.3 mL) を加えて、室温で  
15 15時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、この溶液を1 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これにより無色結晶としてメチル 4-[[[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル]シクロヘ  
20 キサンカルボキシレート (1.48 g, 収率99%) を得た。

mp. 47.0–49.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3279, 2858, 1714, 1442, 1376, 1328, 1157, 1061, 875, 755, 689, 584

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84–0.98 (2H, m), 1.30–1.48 (3H, m), 1.77–1.

83 (2H, m), 1.94–2.01 (2H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.80 (2H, d), 3.66 (3H, s), 4.55 (1H, s), 7.49–7.66 (3H, m), 7.85–7.89 (2H, m).

ESI-MS  $m/z$  312 ( $M+H^+$ )

- 5 (第2 A工程：4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサノカルボン酸)

第1 A工程で得たメチル 4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサノカルボキシレート (1.1 g) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (11 mL) を加えた後、室温で  
10 3時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えてpH 3に調整し、結晶を析出させた。これを濾取、乾燥させ、無色結晶として4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサノカルボン酸 (0.82 g, 収率81%) を得た。

- 15 mp. 157.0–158.0 °C

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3288, 2929, 1697, 1448, 1426, 1325, 1160, 1092, 870, 728, 669, 580

- $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.76–0.90 (2H, m), 1.12–1.32 (3H, m), 1.67–1.67 (2H, m), 1.82–1.87 (2H, m), 2.01–2.12 (1H, m), 2.55–2.5  
20 9 (2H, t), 7.55–7.64 (3H, m), 7.76–7.80 (2H, m).

ESI-MS  $m/z$  298 ( $M+H^+$ ), 220 ( $M+Na^+$ ).

(第3 A工程：N-(ベンジルオキシ)-4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサノカルボキサミド)

- 第2 A工程で得た4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサノカルボン酸 (0.5 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.26 g) のジクロロメタン (8.2 mL) 懸濁液にトリエチルアミ  
25

ン (0.9 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.47 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20 : 1) で精製し、無色結晶としてN-(ベン  
5 ジルオキシ)-4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキサミド (0.34 g, 収率66%) を得た。

mp. 159.0-160.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3267, 2933, 1684, 1645, 1446, 1329, 1161, 1093, 84  
10 7, 752, 688, 592

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.76-0.90 (2H, m), 1.24-1.39 (3H, m), 1.39-1.71 (4H, m), 1.78-1.83 (1H, m), 2.56 (2H, d), 4.71 (2H, s), 7.23-7.32 (5H, m), 7.42-7.52 (3H, m), 7.72-7.75 (2H, m)

ESI-MS  $m/z$  403 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

15 (第4A工程：N-ヒドロキシ-4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキサミド)

第3A工程で得たN-(ベンジルオキシ)-4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキサミド (0.25 g) のメタノール (18 mL) 溶液に10% Pd/C (27 mg) を加えて、水素気流下、室温  
20 で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し、無色結晶としてN-ヒドロキシ-4-[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキサミド (0.19 g, 収率95%) を得た。

mp. 156.0-157.5 °C

25 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3245, 2924, 1664, 1611, 1594, 1312, 1205, 1050, 949, 826, 758, 669

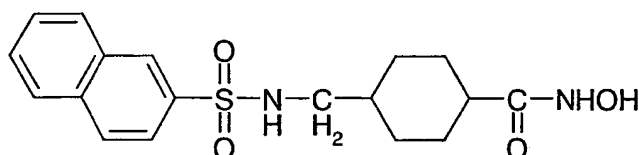
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.76–0.86 (2H, m), 1.22–1.33 (3H, m), 1.61–1.72 (4H, m), 1.82–1.92 (1H, m), 2.52 (2H, t), 7.55–7.65 (3H, m), 7.74–7.85 (2H, m), 8.6 (1H, s), 10.3 (1H, s)

ESI-MS  $m/z$  313 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

5

### 実施例 5

N-ヒドロキシ-4-{[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキサミド



10 (第1A工程：メチル 4-{[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキシレート)

メチル 4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (2.0 g) とベンゼンスルフォニルクロリド (2.18 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.7 mL) を加えて、室温で  
 15 15時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、この溶液を1 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これにより無色結晶としてメチル 4-{[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキシレート (3.76 g, 収率90%) を得た。

20 mp. 114.0–115.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3295, 2937, 1732, 1591, 1435, 1322, 1039, 819, 700, 482

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.78–0.92 (2H, m), 1.13–1.29 (2H, m), 1.30–1.35 (1H, m), 1.69–1.74 (2H, m), 1.81–1.86 (2H, m), 2.12–2

.23 (1H, m), 2.60 (2H, t), 3.56 (3H, s), 7.63–7.73 (2H, m), 7.79–7.83 (1H, m), 8.03–8.05 (1H, m), 8.11–8.17 (2H, m), 8.41–8.41 (1H, m).

(第2 A工程：4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロ  
5 ヘキサンカルボン酸)

第1 A工程で得たメチル 4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボキシレート (3.7 g) のテトラヒドロフラン (18 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (31 mL) を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、  
10 得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えてpH 3に調整し、結晶を析出させた。これを濾取し、乾燥させ、無色結晶として4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボン酸 (3.06 g, 収率 72%) を得た。

mp. 181.0–182.5 °C

15 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3241, 3051, 2927, 1691, 1587, 1434, 1314, 1152, 819, 661, 486

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.75–0.88 (2H, m), 1.10–1.23 (2H, m), 1.26–1.35 (1H, m), 1.68–1.72 (2H, m), 1.79–1.85 (2H, m), 1.97–2.08 (1H, m), 2.60 (2H, m), 7.64–7.72 (2H, m), 7.80–7.83 (1H, m),  
20 m), 8.02–8.05 (1H, m), 8.11–8.17 (2H, m), 8.41–8.42 (1H, m).

(第3 A工程：N-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチル]-2-ナフトアミド)

第2 A工程で得た4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサンカルボン酸 (1.5 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン  
25 塩酸塩 (0.67 g) のジクロロメタン (20 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (2.3 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸ク



ロリド (1.18 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これをメタノールで再結晶して、無色結晶としてN-[4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル]シクロヘキシル)メチル]-2-ナフトアミド (0.59 g, 収率62%) を得た。

mp. 189.0-191.3 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3334, 3147, 2935, 1643, 1529, 1454, 1348, 1159, 1078, 948, 747, 642, 537, 483

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.73-0.84 (2H, m), 1.21-1.33 (3H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 2.60 (2H, t), 3.31 (2H, s), 7.31-7.30 (5H, m), 7.64-7.37 (2H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.11-8.17 (2H, m), 8.41-8.41 (1H, m).

(第4A工程: N-ヒドロキシ-4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサニルカルボキサミド)

第3A工程で得たN-[4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル]シクロヘキシル)メチル]-2-ナフトアミド (0.25 g) のメタノール (50 mL) 溶液に10% Pd/C (150 mg) を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し、無色結晶としてN-ヒドロキシ-4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}シクロヘキサニルカルボキサミド (0.39 g, 収率99%) を得た。

mp. 164.0-172.3°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3237, 2926, 2860, 1632, 1541, 1450, 1316, 1152, 1066, 827, 741, 661, 541

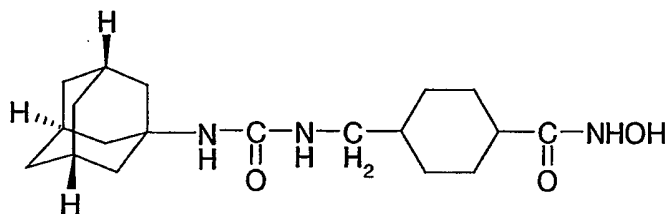
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.74-0.85 (2H, m), 1.12-1.33 (3H, m), 1.58-1.72 (4H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 3.31 (2H, s), 7.63-7.73 (3

H, m), 7.80–7.83 (1H, m), 8.02–8.05 (1H, m), 8.11–8.17 (2H, m), 8.408–8.414 (1H, m), 8.59 (1H, s), 10.28 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$  363 ( $M+H^+$ )

## 5 実施例 6

4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド



(第1B工程：メチル 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボキシレート)

トリホスゲン (0.64 g) をジクロロメタン (40ml) に溶解し、この溶液に炭酸ナトリウム 1.24gの水溶液 (75 mL) を加えて激しく攪拌した。この混合液にメチル 4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (1.0 g) のジクロロメタン (75 mL) 溶液を加えて、室温で1時間攪拌した。得られたイソシアナート混液に1-Adamantanamine (1.7g) のメタノール (40 mL) 溶液を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液の油層を1 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これにより無色結晶としてメチル 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボキシレート (2.0 g, 収率99%) を得た。

mp. 105.0–106.5 °C

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3353, 3119, 2906, 2849, 1737, 1626, 1564, 1450, 13

57, 1278, 1243, 1173, 1012, 755, 621

(第2B工程: 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボン酸)

第1B工程で得たメチル 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボキシレート (2.14 g) のテトラ  
5 ヒドロフラン (14 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (21 mL) を  
加えた後、室温で4時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを  
留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えてpH 3に調整し、  
結晶を析出させた。これを濾取し、乾燥させ、無色結晶としてメチル 4  
10 -([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)シクロヘキ  
サンカルボキシレート (2.10 g, 収率82%) を得た。

mp. 120.0-121.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3352, 2908, 1702, 1636, 1560, 1451, 1359, 1296, 1244, 1186, 1090, 919, 670, 517

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.91-1.05 (2H, m), 1.31-1.46 (3H, m), 1.70-1.71 (6H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 1.96-1.97 (7H, m), 2.00-2.04 (2H, m), 2.18-2.32 (1H, m), 2.91 (2H, d).

(第3B工程: 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-(ベンジルオキシ) シシクロヘキサンカルボキサミド)

20 第2B工程で得た4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)シクロヘキサンカルボン酸 (0.4 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.19 g) のジクロロメタン (7 mL) 混合液にトリエチルアミン (0.7 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.33 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を  
25 飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層

クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）により精製して、無色結晶として4-（{[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-(ベンジルオキシ)シシクロヘキサンカルボキサミド（0.18 g, 収率34%）を得た。

5 mp. 185.0-186.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3329, 2904, 2360, 1634, 1564, 1453, 1358, 1237, 1054, 944, 748, 668

（第4 B工程：4-（{[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-ヒドロキシシシクロヘキサンカルボキサミド）

10 第3 B工程で得た4-（{[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-(ベンジルオキシ)シシクロヘキサンカルボキサミド（0.17 g）のエタノール（11 mL）溶液に10% Pd/C（17 mg）を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し、無色結晶として4-（{[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-ヒドロキシシシクロヘキサンカルボキサミド（0.11 g, 収率82%）を得た。

mp. 198.5-199.5 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3355, 3195, 2850, 1665, 1619, 1587, 1450, 1358, 1248, 1093, 653, 496

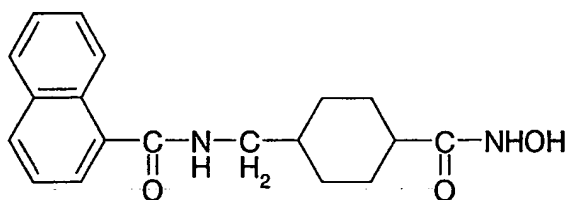
20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.90-0.98 (2H, m), 1.23-1.44 (3H, m), 1.67-1.92 (9H, m), 2.06 (6H, m), 2.15 (3H, m), 2.58 (1H, m), 2.85 (2H, m), 5.74 (1H, s), 5.76 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.40 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$  350 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

25

実施例7

N-({4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}メチル)-1-  
ナフトアミド



- (第1A工程：メチル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル] シクロヘ  
5 キサンカルボキシレート)
- メチル 4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩 (2.0 g) と1-ナフトイルクロリド (1.45 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.7 mL) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、この溶液を1 M塩  
10 酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これにより結晶としてメチル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル] シクロヘキサンカルボキシレート (2.64 g, 収率84%) を得た。

mp. 144.0–146.0°C

- 15 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3264, 3053, 2922, 1726, 1632, 1550, 1433, 1331, 1212, 1013, 789, 693, 510
- $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.00 (1H, dd,  $J=3.1, 12.8$  Hz), 1.08 (1H, dd,  $J=2.6, 12.8$  Hz), 1.28 (1H, dd,  $J=2.8, 12.8$  Hz), 1.38 (1H, dd,  $J=2.9, 12.8$  Hz), 1.56 (1H, m), 1.90 (4H, m), 2.29 (1H, dt,  $J=3.6, 12.0$  Hz), 3.19 (2H, dd,  $J=6.6, 6.6$  Hz), 3.59 (3H, s), 7.51–7.59 (4H, m), 7.94–8.01 (2H, m), 8.14–8.18 (1H, m), 8.50 (1H, t,  $J=6.6$  Hz).
- 20

(第2A工程：4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル] シクロヘキサンカ

ルボン酸)

第1A工程で得たメチル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル] シクロヘキサンカルボキシレート (2.5 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (25 mL) を加えた後、室温で15時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えてpH 3に調整し、結晶を析出させた。これを濾取し、乾燥させ、無色結晶として4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル] シクロヘキサンカルボン酸 (2.37 g, 収率99%) を得た。

mp. 190.6–191.0 °C

10 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3297, 3047, 2929, 1950, 1692, 1632, 1546, 1420, 1310, 1234, 1137, 951, 781, 674, 509

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.98 (1H, dd,  $J=2.9, 12.8$  Hz), 1.06 (1H, dd,  $J=2.9, 12.8$  Hz), 1.26 (1H, dd,  $J=2.8, 12.8$  Hz), 1.35 (1H, dd,  $J=2.9, 12.8$  Hz), 1.56 (1H, m), 1.90 (4H, m), 2.17 (1H, dt,  $J=3.6, 12.0$  Hz), 3.19 (2H, dd,  $J=6.6, 6.6$  Hz), 7.50–7.59 (4H, m), 7.94–8.01 (2H, m), 8.14–8.19 (1H, m), 8.51 (1H, t,  $J=6.6$  Hz).

15 (第3A工程: ベンジル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボキシレート)

第2A工程で得た4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル] シクロヘキサンカルボン酸 (1.5 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.77 g) のジクロロメタン (25 mL) 懸濁液にトリエチルアミン (2.0 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (1.35 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これを酢酸エチルで再結晶して、無色結晶としてベン

25 ジル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボキシレ

ート (1.30 g, 収率65%) を得た。

mp. 182.3–184.0 °C

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3265, 2924, 1800, 1658, 1634, 1537, 1451, 1311, 1202, 1052, 771, 477

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.95 (1H, dd,  $J=3.1, 12.8$  Hz), 1.02 (1H, dd,  $J=2.6, 12.8$  Hz), 1.38 (2H, m), 1.56 (1H, m), 1.90 (4H, m), 1.70 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.94 (1H, s), 3.18 (1H, dd,  $J=6.6, 6.6$  Hz), 4.77 (2H, s), 7.33–7.39 (5H, m), 7.50–7.59 (4H, m), 7.94–8.01 (2H, m), 8.14–8.18 (1H, m), 8.49 (1H, t,  $J=6.6$  Hz), 10.93 (1H, s).

(第4 A工程: N-(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)メチル)-1-ナフトアミド)

第3 A工程で得たベンジル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボキシレート (0.50 g) のメタノール (40 mL) 溶液に  
15 10% Pd/C (0.14 g) を加えて、水素気流下、室温で15時間攪拌した。  
反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して、無色針状晶としてN-(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)メチル)-1-ナフトアミド (0.22 g, 収率68%) を得た。

20 mp. 213.0–214.0 °C

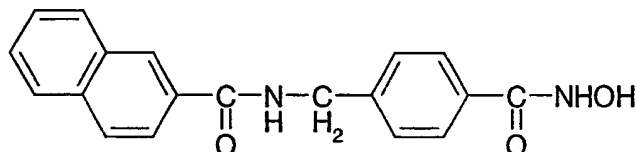
IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3247, 2928, 1933, 1631, 1536, 1442, 1299, 1211, 1133, 1047, 952, 774, 655, 582, 475

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.98 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.96 (1H, m), 3.19 (2H, dd,  $J=6.6, 6.6$  Hz), 7.51–7.59 (4H, m), 7.94–8.01 (2H, m), 8.14–8.18 (1H, m), 8.50 (1H, t,  $J=6.6$  Hz), 8.63 (1H, brs), 10.35 (1H, brs).

ESI-MS  $m/z$  327 ( $M+H^+$ )

### 実施例 8

N-〔4-〔(ヒドロキシアミノ)カルボニル〕ベンジル〕-2-ナフトアミド



5

(第 1 A 工程：メチル 4-〔(2-ナフトイルアミノ)メチル〕ベンゾエート)

メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (1.65 g) と 2-ナフトイルクロリド (1.90 g) のジクロロメタン (50 mL) 混液に、トリエチルアミン (5.5 mL) を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応液を 1 M 塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これを酢酸エチルで再結晶し、無色針状晶としてメチル 4-〔(2-ナフトイルアミノ)メチル〕ベンゾエート (3.03 g, 収率 94%) を得た。

15 mp. 133.0–134.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3278, 1717, 1624, 1543, 1280, 1114, 749, 483

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 4.76 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, brs), 7.43–8.32 (11H, m).

EI-MS  $m/z$  319 ( $M^+$ ), 155, 127, 77.

20 HR-MS 計算値  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 319.1208; 実測値: 319.1183.

(第 2 A 工程：4-〔(2-ナフトイルアミノ)メチル〕安息香酸)

第 1 A 工程で得たメチル 4-〔(2-ナフトイルアミノ)メチル〕ベンゾエート (2.80 g) のテトラヒドロフラン (19 mL) 溶液に 1 M 水酸化リチウム水溶液 (19 mL) を加えた後、室温で 6 時間攪拌した。反応溶液が



らテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させた。これを濾取、乾燥させ、無色結晶として4-[(2-ナフトイルアミノ)メチル]安息香酸 (2.30 g, 収率86%) を得た。

5 mp. 215.0–216.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3285, 1685, 1636, 1528, 1290, 945, 777

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 4.76 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, brs), 7.43–8.32 (11H, m).

EI-MS  $m/z$  305 ( $M^+$ ), 155, 127, 77.

10 HR-MS 計算値  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 305.1052; 実測値: 305.1066.

(第3A工程: N-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-2-ナフトアミド)

第2A工程で得た4-[(2-ナフトイルアミノ)メチル]安息香酸 (2.30 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.80 g) のジクロロメタン (25 mL) 混液にトリエチルアミン (2.8 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (1.40 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これをメタノールで再結晶し、無色結晶としてN-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-2-ナフトアミド (200 mg, 収率9.9%) を得た。

20 mp. 177.0–178.8 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3271, 1654, 1543, 1308, 1239, 1049, 830, 693

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.56 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.91 (2H, s), 7.33–8.30 (16H, m), 9.25 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 11.71 (1H, brs).

25 EI-MS  $m/z$  410 ( $M^+$ ), 395, 304, 155, 127, 77.

HR-MS 計算値  $C_{26}H_{22}N_2O_3$ : 410.1630; 実測値: 410.1611.

(第4A工程: N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-ナフトアミド)

第3A工程で得たN-(4-{[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}ベンジル)-2-ナフトアミド (180 mg) のメタノール (150 mL) 溶液に10% Pd/C (38 mg) を加えて、水素気流下、室温で6時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し、無色結晶としてN-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-ナフトアミド (69 mg, 収率49%) を得た。

mp. 184.1–184.7 °C

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3290, 1637, 1542, 1309, 1038, 1037, 900, 838, 781, 738

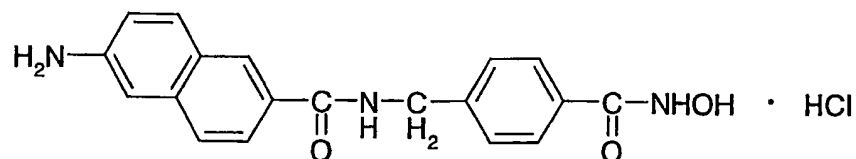
$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.56 (2H, d,  $J=5.9Hz$ ), 7.32–8.50 (11H, m), 9.25 (1H, t,  $J=5.9Hz$ ), 11.16 (1H, brs)

FAB-MS  $m/z$  321 ( $M^+$ ), 276, 185, 155, 127, 93.

HR-MS 計算値  $C_{19}H_{17}N_2O_3$  ( $M+H^+$ ): 321.1239; 実測値: 321.1255.

#### 実施例 9

6-アミノ-N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-ナフトアミド塩酸塩



(第1A工程: メチル 6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ナフトイル)アミノ)メチル]ベンゾエート)

メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (0.56 g) と4-[(6

5 -[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ナフトエ酸 (1.35 g) のジクロロメタン (25 mL) 混液に、トリエチルアミン (1.25 mL) とピス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.87 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製し、赤褐色結晶としてメチル 6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ナフトイル}アミノ)メチル]ベンゾエート (354 mg, 収率32%) を得た。

10 mp: 165.1-165.6 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3328, 1720, 1693, 1631, 1524, 1244, 1169, 1055, 881, 852, 681, 571, 476

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.51 (9H, s), 3.83 (3H, s), 4.58 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 7.4-8.4 (10H, m), 9.20 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 9.68 (1H, brs)

15 EI-MS  $m/z$  434 ( $M^+$ ), 360, 334, 196, 170, 140.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ : 434.1842; 実測値 434.1857.

(第2 A工程: 4-[(6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ナフトイル}アミノ)メチル]安息香酸)

第1 A工程で得たメチル 6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-  
20 2-ナフトイル}アミノ)メチル]ベンゾエート (354 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (2.5 mL) を加えた後、室温で6時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えてpH 3に調整し、結晶を析出させた。これを濾取し、乾燥させ、赤褐色結晶として4-[(6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ナフトイル}アミノ)メチル]  
25 安息香酸 (325 mg, 収率96%) を得た。

mp. 194.2–194.4 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3298, 1697, 1632, 1531, 1427, 1170, 1055, 804, 478

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.51 (9H, s), 4.55 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 7.3–8.

5 4 (10H, m), 9.15 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 9.69 (1H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  28.15, 79.41, 112.78, 119.97, 124.45, 126.5  
4, 126.92, 127.18, 127.98, 129.09, 129.36, 129.54, 134.84, 138.  
60, 152.63, 166.13, 167.85

FAB-MS  $m/z$  421 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 369, 277, 185.

10 HR-FABMS 計算値  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 421.1763; 実測値 421.1744.

(第3A工程: tert-ブチル 6-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)アミノ]カルボニル}-2-ナフチルカルバメート)

第2A工程で得た4-[(6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-  
15 ナフトイル)アミノ)メチル]安息香酸 (320 g) とO-ベンジルヒドロ  
キシルアミン塩酸塩 (160 mg) のジクロロメタン (10 mL) 混液にトリ  
エチルアミン (0.8 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホス  
フィン酸クロリド (300 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を  
飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマ  
20 トグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:2) で精製し、赤褐色結晶と  
してtert-ブチル 6-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベン  
ンジル)アミノ]カルボニル}-2-ナフチルカルバメート (77 mg, 収率  
12%) を得た。

mp. 171.0–171.8 °C

25 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3251, 1666, 1632, 1543, 1497, 1163, 1070, 914, 883  
, 744, 617

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.51 (9H, s), 4.56 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 7.3–8.4 (15H, m), 9.19 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 9.70 (1H, s), 11.74 (1H, s)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  28.13, 76.88, 79.40, 112.80, 120.00, 124.44, 127.00, 127.19, 127.98, 128.15, 128.76, 129.35, 129.48, 130.62, 134.87, 135.78, 138.64, 143.39, 152.63, 166.19.

FAB-MS  $m/z$  526 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 347, 214, 170, 91.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 526.2342; 実測値 526.2368.

(第4A-1工程: tert-ブチル 6-[(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル)アミノ]カルボニル]-2-ナフチルカルバメート)

第3A工程で得た tert-ブチル 6-[(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル]ベンジル)アミノ]カルボニル]-2-ナフチルカルバメート (77 mg) のメタノール (30 mL) 溶液に10% Pd/C (10 mg) を加えて、水素気流下、室温で6時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し、赤褐色結晶として tert-ブチル 6-[(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル)アミノ]カルボニル]-2-ナフチルカルバメート (25 mg, 収率42%) を得た。

mp. 181.0–181.8 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3251, 1666, 1632, 1543, 1497, 1163, 1070, 914, 883, 744, 617

(第4A-2工程: 6-アミノ-N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-ナフトアミド塩酸塩)

第4A-1工程で得た tert-ブチル 6-[(4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル)アミノ]カルボニル]-2-ナフチルカルバメート (25 mg) をメタノール (25 mL) に溶解し、この溶液に4 M 塩酸 (25 mL) を加えて1時間激しく攪拌した。この溶液を濃縮して赤褐色結晶と

して6-アミノ-N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-  
 ナフトアミド塩酸塩 (11 mg, 収率62%) を得た。

mp. 190.0–190.8 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3300, 1612, 1305, 1211, 895, 815

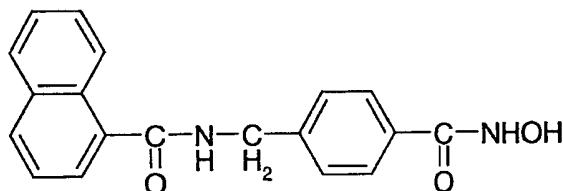
5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.55 (2H, d,  $J=4.5$  Hz), 7.4–8.5 (10H, m), 9.  
 30 (1H, t,  $J=4.5$  Hz), 10.33. (1H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  118.5, 121.61, 125.08, 126.77, 126.96, 127.  
 19, 129.47, 129.90, 130.54, 131.07, 134.18, 142.71, 164.0, 166.  
 0

10 ESI-MS  $m/z$  336 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

#### 実施例 10

N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-1-ナフトアミド



15 (第1A工程: メチル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]ベンゾエー  
 ト)

メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (2.0 g) と1-ナフ  
 トイルクロリド (1.8 g) のジクロロメタン (40 mL) 混液に、トリエ  
 チルアミン (3.4 mL) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を1 M  
 20 塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水  
 硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これをメタノールで再結晶し  
 無色針状晶としてメチル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]ベンゾエー  
 ト (3.65 g, 収率82%) を得た。

mp. 162.0–163.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3267, 3047, 2951, 1729, 1632, 1536, 1434, 1281, 1102, 962, 771, 577

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 4.78 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 6.43 (1H, brs), 7.42–8.38 (11H, m).

(第2 A工程: 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]安息香酸)

第1 A工程で得たメチル 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]ベンゾエート (3.0 g) のテトラヒドロフラン (17 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (27 mL) を加えた後、室温で12時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させた。これを濾取、乾燥させ無色結晶として第2 A工程: 4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]安息香酸 (2.25 g, 収率79%) を得た。

mp. 254.0–255.5 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3267, 2562, 1692, 1632, 1578, 1536, 1433, 1286, 1035, 950, 771, 551

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.61 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.50–8.04 (11H, m), 9.16 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 12.85 (1H, brs).

(第3 A工程: N-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}ベンジル)-1-ナフトアミド)

第2 A工程で得た4-[(1-ナフトイルアミノ)メチル]安息香酸 (1.0 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.53 g) のジクロロメタン (45 mL) 混液にトリエチルアミン (1.9 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.88 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これ

を酢酸エチルで再結晶して、無色結晶としてN-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-1-ナフトアミド (0.53 g, 収率39%) を得た。

mp. 197.5-198.5 °C

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3270, 3035, 1643, 1518, 1424, 1304, 1256, 1016, 785, 696

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.58 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 4.94 (2H, s), 7.33-8.23 (16H, m), 9.14 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 11.74 (1H, brs).

(第4A工程: N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-1-  
10 -ナフトアミド)

第3A工程で得たN-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-1-ナフトアミド (0.27 g) のメタノール (23 mL) 溶液に10% Pd/C (27 mg) を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し、無色結晶としてN-  
15 -{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-1-ナフトアミド (0.12 g, 収率56%) を得た。

mp. 168.5-169.5 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3302, 1637, 1530, 1388, 1303, 1245, 1154, 1031, 900, 783, 641, 508

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.57 (2H, d), 7.27-7.48 (2H, m), 7.53-7.58 (3H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 7.96-8.04 (2H, m), 8.18-8.31 (1H, m), 9.00-9.06 (1H, m), 9.13-9.16 (1H, m), 11.19 (1H, s)

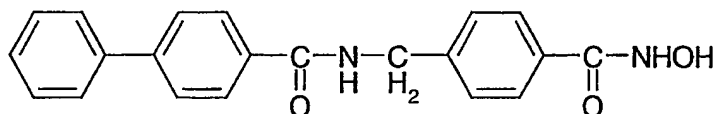
ESI-MS (ESI)  $m/z$  321 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

## 25 実施例 11

N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}[1,1'-ビフェニル



]ー4ーカルボキサミド



(第1A工程：メチル 4-{[(1,1'-ビフェニル)ー4ーイルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート)

- 5      メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (5.00 g) と4-ビフェニルカルボニルクロリド (4.70 g) のジクロロメタン (130 mL) 混液に、トリエチルアミン (17.2 mL) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を1 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これをクロロホルムで再結晶し、無色針状晶としてメチル 4-{[(1,1'-ビフェニル)ー4ーイルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (6.90 g, 収率 92%) を得た。

mp. 219.1–219.9 °C

- IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3276, 3059, 2947, 1714, 1631, 1609, 1551, 1439, 1281, 1113, 846, 739, 500

$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 4.60 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.38–7.53 (5H, m), 7.73–8.24 (5H, m), 8.26–8.34 (4H, m), 9.21 (1H, t,  $J=5.9$  Hz)

- $^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  42.5, 52.0, 126.4, 126.7, 127.2, 127.8, 127.9, 128.0, 128.8, 129.1, 132.7, 139.0, 142.7, 145.2, 165.7, 165.9.

EI-MS  $m/z$  345 ( $M^+$ ), 181, 152.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : 345.1365; 実測値 345.1360.

(第2A工程：4-{[(1,1'-ビフェニル)ー4ーイルカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸)

第1 A工程で得たメチル 4-[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (6.80 g) のテトラヒドロフラン (70 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (60 mL) を加えた後、室温で11時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、  
5 得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させた。これを濾取、乾燥させ無色結晶として4-[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸 (5.87 g, 収率85%) を得た。

mp. 394.0-395.0 °C

10 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3323, 1632, 1601, 1553, 1430, 1316, 854, 776, 744, 689, 503

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.57 (2H, d), 7.40-7.52 (5H, m), 7.72-7.90 (4H, m), 7.98 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.33 (1 H, s)

15  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  42.5, 126.4, 126.7, 126.8, 127.9, 128.9, 129.1, 131.2, 132.1, 132.8, 139.0, 142.6, 143.6, 165.7, 168.0.

EI-MS  $m/z$  331 ( $M^+$ ), 181, 152.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : 345.1365; 実測値 345.1360.

(第3 A工程: N-(ベンジルオキシ)-4-[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]メチル}ベンズアミド)  
20

第2 A工程で得た4-[[([1,1'-ビフェニル]-4-イルカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸 (5.65 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.2 g) のジメチルホルムアミド (85 mL) 混液にトリエチルアミン (9.5 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン  
25 酸クロリド (5.46 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濾過後、濃縮し、残渣をクロロホルムに懸濁させた。この懸濁液を10分間攪拌

し、無色結晶としてN-(ベンジルオキシ)-4-{[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ}メチル}ベンズアミド (8.4 g, 収率97 % ) を得た。

mp. 233.4-234.7 °C

5 <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.53-4.55 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.91 (2H, s, J=5.7 Hz), 7.31-7.51 (9H, m), 7.69-7.92 (7H, m), 7.99 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.14 (1H, t, J=5.7 Hz)

<sup>13</sup>CNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 42.5, 77.5, 126.4, 126.5, 126.7, 126.8, 126.9, 128.0, 128.1, 129.0, 129.1, 129.3, 130.4, 130.5, 132.9, 139.

10 0, 142.7, 143.3, 165.7, 166.9。

EI-MS m/z 436 (M<sup>+</sup>), 421, 181, 153, 105, 91, 77.

HR-MS 計算値 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 436.1787; 実測値 436.1787.

(第4A工程: N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)

15 第3A工程で得たN-(ベンジルオキシ)-4-{[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ}メチル}ベンズアミド (130 mg) のメタノール (30 mL) 溶液に10% Pd/C (50 mg) を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し無色結晶としてN-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}

20 [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (116 mg, 収率98%) を得た。

。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3294, 1699, 1683, 1635, 1506, 1292, 852

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.62 (2H, d, J=5.4 Hz), 7.46-7.56 (5H, m), 7.78-8.08 (9H, m), 9.28 (1H, t, J=5.4 Hz)

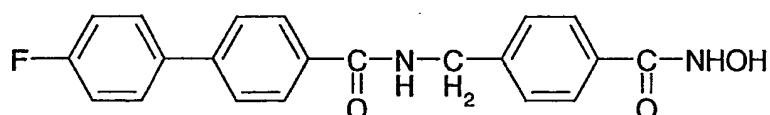
25 <sup>13</sup>CNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 42.5, 126.4, 126.7, 126.8, 126.9, 127.0, 127.9, 128.9, 129.2, 132.8, 139.0, 142.6, 143.9, 165.7, 166.9

FAB-MS  $m/z$  369 ( $M+Na^+$ ), 347 ( $M+H^+$ ), 331, 277, 185, 115.

HR-MS 計算値  $C_{21}H_{19}N_2O_3$ : 347.1396; 実測値 347.1417.

## 実施例 12

- 5 4'-フルオロ-N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



(第1A工程: メチル 4-({[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ベンゾエート)

- 10 メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (2.88 g) と 4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (2.82 g) のジメチルホルムアミド (80 mL) 混液に、トリエチルアミン (14.4 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (4.18 g) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。この溶液を10%塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し結晶を得た。これをクロロホルム-ヘキサン混液にて再結晶し、無色結晶としてメチル 4-({[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ベンゾエート (3.60 g, 収率76%) を得た。
- 20

mp. 194.6-196.5 °C

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3279, 1720, 1630, 1550, 1524, 1283, 1103, 831, 760, 708

$^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 4.73 (2H, d,  $J=6.4$ Hz), 6.60 (1H,

brs), 7.15 (2H, t, J=8.4Hz), 7.43 (2H, d, J=8.4Hz), 7.57 (2H, d, J=1.6, 5.6Hz), 7.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.88 (2H, d, J=8.4Hz), 8.02 (2H, d, J=8.4Hz)

$^{13}\text{CNMR}$  (100.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.04, 52.19, 115.8 (d, J=20.0 Hz),

5 127.1, 127.5, 127.6, 128.8, 129.9, 130.0, 132.6, 135.9, 143.3, 143.5, 160.1 (d, J=250 Hz), 163.9, 166.9.

EI-MS  $m/z$  363 ( $M^+$ ), 199, 170.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$ : 363.1271; 実測値 363.1274.

(第2 A工程: 4-([4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)

10 カルボニル]アミノ}メチル)安息香酸)

第1 A工程で得たメチル 4-([4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ}メチル)ベンゾエート (1.14 g) のテトラヒドロフラン (17.5 mL) 混液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (12.5 mL) を加えた後、室温で11時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に10%塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させた。これを濾取、乾燥させ無色結晶として4-([4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ}メチル)安息香酸 (0.90 g, 収率83%) を得た。

mp. 267.3-269.4 °C

20 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3292, 3099, 2542, 1686, 1630, 1547, 1250, 1163, 829, 756, 669

$^1\text{HNMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.50 (2H, d, J=5.6 Hz), 7.23 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.32 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.75-7.82 (6H, m), 7.99 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.09 (1H, s)

25  $^{13}\text{CNMR}$  (67.80 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  42.5, 115.7 (d, J=20Hz), 126.4, 127.0, 127.8, 128.7, 129.3, 129.4, 132.7, 135.5, 141.6, 144.5, 16

0.1-163.8 (d, J=250 Hz), 165.7, 167.0.

EI-MS m/z 349 (M<sup>+</sup>), 181, 199, 170.

HR-MS 計算値 C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 349.1114; 実測値 349.1118.

(第3A工程: N-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジ  
5 ル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)

第2A工程で得た4-([(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イ  
ル)カルボニル]アミノ)メチル)安息香酸 (0.80 g) とO-ベンジルヒド  
ロキシルアミン塩酸塩 (0.55 g) のジメチルホルムアミド (14 mL) 混  
液にトリエチルアミン (2.6 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジ  
10 ニル)ホスフィン酸クロリド (1.38 g) を加え、室温で7時間攪拌した。  
反応液を濾過後、濃縮し残渣を得た、残渣をクロロホルムに懸濁させて  
10分間攪拌した。この懸濁液を濾過して無色結晶としてN-(4-[(ベン  
ジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-4'-フルオロ[1,1'-ビ  
フェニル]-4-カルボキサミド (0.41 g, 収率40%) を得た。

15 mp. 241.4-243.7 °C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup> 3321, 3206, 1634, 1520, 1495, 1367, 1279, 1244, 8  
93, 860, 772

<sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.55 (2H, d, J=5.7 Hz), 4.92 (2H, s), 7.29-7  
20 .59 (8H, m), 7.71-7.98 (6H, m), 8.01-8.12 (3H, m), 9.16 (1H,  
t, J=5.7 Hz), 11.74 (1H, s)

<sup>13</sup>CNMR (100.40 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 42.3, 76.8, 115.5 (d, J=20 Hz, ),  
126.2, 126.8, 126.9, 127.5, 127.7, 128.0, 128.6, 128.7, 130.2,  
130.5, 132.6, 135.6, 141.5, 143.1, 162.7 (d, J=250 Hz, ), 164.7,  
165.5.

25 FAB-MS m/z 455 (M+H<sup>+</sup>), 307, 154, 137.

HR-MS 計算値 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 455.1771; 実測値 455.1747.

(第4A工程: 4'-フルオロ-N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド)

第3A工程で得たN-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (10  
5 5 mg) のメタノール (30 mL) 懸濁液に10% Pd/C (74 mg) を加えて、  
水素気流下、室温で3時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた  
後、濾液を減圧濃縮し無色結晶として第4A工程: 4'-フルオロ-N-  
{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}[1,1'-ビフェニル]-  
4-カルボキサミド (54 mg, 収率68%) を得た。

10 218.7 °C (dec)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3267, 3049, 2806, 1641, 1514, 1315, 1250, 1163, 8  
29, 770, 739

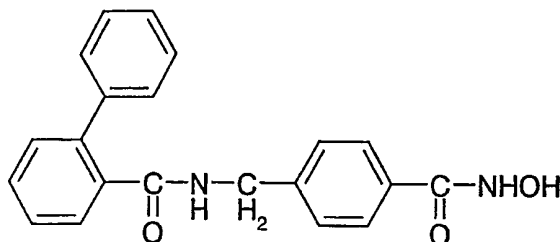
$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.54 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 7.29–7.44 (4H, m),  
7.70–7.92 (6H, m), 8.00 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)

15  $^{13}\text{C}$ NMR (67.80 Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  42.3, 115.5 (d,  $J=20\text{Hz}$ ), 126.2, 12  
6.6, 126.7, 127.6, 128.7, 132.6, 135.5, 141.4, 142.6, 161.9 (d,  
 $J=250$  Hz, ), 164.7, 165.5.

ESI-MS  $m/z$  365 ( $M+H^+$ )

20 実施例 13

N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}[1,1'-ビフェニル]  
]-2-カルボキサミド



(第1A工程：メチル 4-([(1,1'-ビフェニル]-2-イルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート)

メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (2.00 g) と2-ビフェニルカルボン酸 (2.00 g) のジクロロメタン (22 mL) 混液に、トリ  
 5 エチルアミン (4.1 mL) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を1  
 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無  
 水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これを酢酸エチルで再結晶  
 し無色結晶としてメチル 4-([(1,1'-ビフェニル]-2-イルカルボ  
 10 ニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (2.20 g, 収率64%) を得た。

mp. 157.0–158.0℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3282, 3029, 2952, 1717, 1648, 1529, 1432, 1278, 11  
 10, 1019, 745, 700, 544

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 4.39 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 5.51 (1H,  
 15 brs), 6.91–7.88 (13H, m).

(第2A工程：4-([(1,1'-ビフェニル]-2-イルカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸)

第1A工程で得たメチル 4-([(1,1'-ビフェニル]-2-イルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (2.1 g) のテトラヒドロフラン (20  
 11 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (18 mL) を加えた後、室温  
 で12時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得  
 られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させ



た。これを濾取、乾燥させ無色結晶として4-{[(1,1'-ビフェニル]-2-イルカルボニル)アミノ}メチル}安息香酸 (1.95 g, 収率97%) を得た。

mp. 167.0-168.0 °C

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3294, 3060, 2673, 1672, 1641, 1577, 1527, 1427, 1317, 1243, 1181, 1122, 923, 751, 701, 548

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.34 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.11-7.82 (13H, m), 8.72 (1H, t,  $J=6.0$  Hz).

(第3 A工程: N-(4-{[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}ベンジル) [1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド)

第2 A工程で得た4-{[(1,1'-ビフェニル]-2-イルカルボニル)アミノ}メチル}安息香酸 (1.00 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.48 g) のジクロロメタン (40 mL) 混液にトリエチルアミン (1.80 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.80 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これを酢酸エチルで再結晶して無色結晶としてN-(4-{[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}ベンジル) [1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド (0.72 g, 収率55%) を得た。

20 mp. 150.0-151.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3270, 1650, 1514, 1493, 1492, 1307, 1030, 898, 741, 695, 621, 545, 483

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.32 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 4.94 (2H, s), 7.09-7.64 (14H, m), 8.70 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 11.72 (1H, brs).

25 (第4 A工程: N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル} [1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド)

第3A工程で得たN-(4-[[[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}ベンジル)[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド (0.50 g) のメタノール (39 mL) 溶液に10% Pd/C (143 mg) を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し無色結晶としてN-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド (0.12 g, 収率99%) を得た。

mp. 183.0–183.5°C

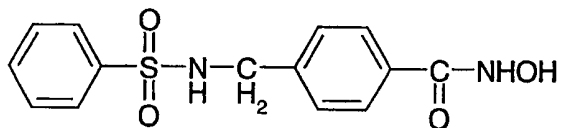
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3262, 3057, 2861, 1626, 1521, 1425, 1310, 1246, 1159, 1015, 899, 744, 696

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.31 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.07–7.64 (13H, m), 8.70 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 8.98 (1H, brs), 11.16 (1H, brs).

ESI-MS  $m/z$  347 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

#### 15 実施例 14

N-ヒドロキシ-4-[[[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド



(第1A工程：メチル 4-[[[(フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンゾエート)

メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (2.00 g) とベンゼンスルフォニルクロリド (1.70 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 混液に、トリエチルアミン (2.7 mL) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を1 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した

。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これを酢酸エチルで再結晶し無色針状晶としてメチル 4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (3.0 g, 収率99%) を得た。

mp. 120.0–120.5 °C

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3252, 2954, 1697, 1434, 1334, 1283, 1157, 895, 757, 585

(第2 A工程: 4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}安息香酸)

第1 A工程で得たメチル 4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (3.0 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に1 M  
10 水酸化リチウム水溶液 (32 mL) を加えた後、室温で6時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させた。これを濾取、乾燥させ無色結晶として4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}安息  
15 香酸 (2.90 g, 収率99%) を得た。

mp. 204.2–205.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3283, 2875, 2671, 2548, 1686, 1611, 1425, 1290, 1156, 856, 721, 553

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.06 (2H, d), 7.34–7.37 (2H, m), 7.54–7.66  
20 (3H, m), 7.72–7.87 (4H, m)

(第3 A工程: N-(ベンジルオキシ)-4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド)

第2 A工程で得た4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}安息香酸 (1.00 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.55 g)  
25 のジクロロメタン (7 mL) 混液にトリエチルアミン (0.5 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.96 g) を

加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。これを酢酸エチルで再結晶して無色結晶としてN-(ベンジルオキシ)-4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド (1.3 g, 収率39%) を得た。

mp. 165.2-165.9 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3316, 3163, 2876, 1656, 1454, 1326, 1162, 1073, 864, 688, 587

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.03 (2H, d), 4.917 (2H, s), 7.30-7.47 (7H, m), 7.55-7.67 (5H, m), 7.79-7.83 (2H, m)

(第4A工程: N-ヒドロキシ-4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド)

第3A工程で得たN-(ベンジルオキシ)-4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド (0.50 g) のメタノール (36 mL) 溶液に10% Pd/C (54 mg) を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し無色結晶としてN-ヒドロキシ-4-[[フェニルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド (0.36 g, 収率93%) を得た。

mp. 166.2-166.6 °C

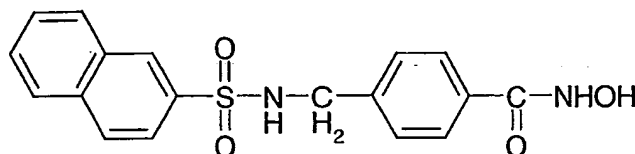
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3320, 2867, 1630, 1571, 1445, 1322, 1155, 1062, 860, 682, 550

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.02 (2H, d), 7.28-7.31 (2H, m), 7.54-7.67 (5H, m), 7.79-7.83 (2H, m), 8.21 (2H, m), 8.98 (1H, s), 11.15 (1H, s)

ESI-MS  $m/z$  307 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 329 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

## 実施例 15

N-ヒドロキシ-4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}ベン  
ズアミド



5

(第1A工程：メチル 4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル  
}ベンゾエート)

メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (3.00 g) と2-ナフ  
タレンスルフォニルクロリド (3.28 g) のテトラヒドロフラン (75 mL  
10 ) 混液に、トリエチルアミン (4.0 mL) を加えて、室温で15時間攪拌し  
た。反応液を1 M塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄  
した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これを酢酸  
エチルで再結晶し無色針状晶としてメチル 4-[(2-ナフチルスルフォ  
ニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (4.36 g, 収率67%) を得た。

15 mp. 139.2°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3274, 2945, 1930, 1714, 1613, 1501, 1434, 1317, 12  
72, 1155, 863, 665, 560, 479

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.80 (3H, s), 4.11 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.37-7  
.40 (2H, m), 7.76-7.73 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.01-8.04  
20 (1H, m), 8.09-8.12 (2H, m), 8.33-8.39 (2H, m).

(第2A工程：4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}安息香  
酸)

第1A工程で得たメチル 4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メ  
チル}ベンゾエート (4.0 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に1

M 水酸化リチウム水溶液 (33 mL) を加えた後、室温で12時間攪拌した。  
反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1  
M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させた。これを濾取、  
乾燥させ無色結晶として4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチ  
5 ル}安息香酸 (3.04 g, 収率76%) を得た。

mp. 247.3–247.7 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3258, 1691, 1611, 1578, 1325, 1153, 1060, 925, 812  
, 666, 545, 476

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.10 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.35–8.14 (11H, m),  
10 8.35 (1H, brs), 8.42 (1H, s).

(第3 A工程: N-(ベンジルオキシ)-4-[(2-ナフチルスルフォニル)  
アミノ]メチル}ベンズアミド)

第2 A工程で得た4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}安  
息香酸 (2.00 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.93 g  
15 ) のジクロロメタン (28 mL) 混液にトリエチルアミン (3.2 mL) とピ  
ス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (1.60 g)  
を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水  
の順番に洗浄した。得られた溶液は無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃  
縮した。これを酢酸エチルで再結晶して無色結晶としてN-(ベンジルオ  
20 キシ)-4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド  
(0.59 g, 収率46%) を得た。

mp. 177.3–178.2 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3302, 3174, 1659, 1573, 1489, 1322, 1129, 1017, 86  
7, 745, 660, 546, 476

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.16 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.28–8.01 (12H,  
25 m), 8.35 (1H, s).

(第4A工程：N-ヒドロキシ-4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド)

第3A工程で得たN-(ベンジルオキシ)-4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド (0.40 g) のメタノール (32 mL)

5. 溶液に10% Pd/C (111 mg) を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し無色結晶としてN-ヒドロキシ-4-[(2-ナフチルスルフォニル)アミノ]メチル}ベンズアミド (0.24 g, 収率76%) を得た。

mp. 178.5–179.1 °C

- 10 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3251, 1631, 1571, 1542, 1442, 1323, 1150, 1061, 889, 665, 553, 484

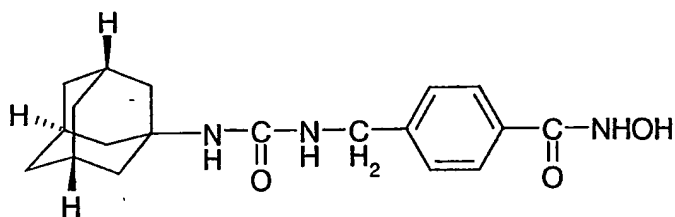
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.06 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.30–8.31 (11H, m), 8.97 (1H, brs), 11.13 (1H, brs).

ESI-MS  $m/z$  357 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

15

#### 実施例 16

4-([(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド



- 20 (第1B工程：メチル 4-([(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)ベンゾエート)

トリホスゲン (0.58 g) をジクロロメタン (40ml) に溶解し、この溶液に炭酸ナトリウム 1.60 g の水溶液 (75 mL) を加えて激しく攪拌し

た。この混合液にメチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (1.00 g) のジクロロメタン (75 mL) 溶液を加えて、室温で1時間攪拌した。得られたイソシアナート混液に1-Adamantanamine (1.62 g) のメタノール (40 mL) 溶液を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液の溶媒を留去した後水層をクロロホルムで3回抽出し、クロロホルム層を1 M 塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。これにより無色結晶としてメチル 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)ベンゾエート (1.79 g, 収率96%) を得た。

10 mp. 122.0–123.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3369, 3311, 2904, 1718, 1629, 1564, 1437, 1278, 1240, 1104, 753, 670

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60 (6H, m), 1.82–1.83 (1H, m), 1.87–1.88 (4H, m), 1.99 (3H, m), 3.31 (3H, s), 4.21 (2H, d), 5.67 (1H, s), 6.17 (1H, t), 7.34–7.37 (2H, m), 7.89–7.93 (2H, m)

(第2 B工程: 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)安息香酸)

第1 B工程で得たメチル 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)ベンゾエート (1.79 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に1 M 水酸化リチウム水溶液 (16 mL) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に1 M塩酸水溶液を加えて、pH 3に調整し結晶を析出させた。これを濾取、乾燥させ無色結晶として4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)安息香酸 (1.34 g, 収率79%) を得た。

25 mp. 122.0–123.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3502, 3373, 2905, 1695, 1625, 1585, 1416, 1297, 12



35, 764

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.70–1.72 (5H, m), 1.92–1.94 (1H, m), 1.98–1.99 (5H, m), 2.05 (3H, m), 4.32 (2H, s), 7.34–7.38 (2H, m), 7.95–7.99 (2H, m)

5 (第3 B工程: 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-(ベンジルオキシ)ベンズアミド)

第2 B工程で得た4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)安息香酸 (0.30 g) とO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.19 g) のジクロロメタン (15 mL) 混合液にトリエチルアミン (0.

10 42 mL) とビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (0.85 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順番に洗浄した。得られた溶液は無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して無色結晶として4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-(ベンジルオキシ)ベンズアミド (0.51 g, 15 , 収率78%) を得た。

mp. 200.1–200.9 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3356, 2905, 1685, 1626, 1560, 1292, 1089, 1016, 893, 746, 629

20 (第4 B工程: 4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド)

第3 B工程で得た4-([[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)-N-(ベンジルオキシ)ベンズアミド (0.19 g) のエタノール (16 mL) 溶液に10% Pd/C (56 mg) を加えて、水素気流下、室温で12時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( $\text{CHCl}_3$ : MeOH=20 : 1) により精製して、無色結晶として4-([[(1-アダマンチルアミノ)

25

カルボニル]アミノ}メチル)-N-ヒドロキシベンズアミド (0.12 g, 収率78%) を得た。

mp. 164.0–178.5℃

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3448, 3340, 2918, 1650, 1602, 1555, 1451, 1357, 161, 1036, 902, 838, 739, 608, 532, 466

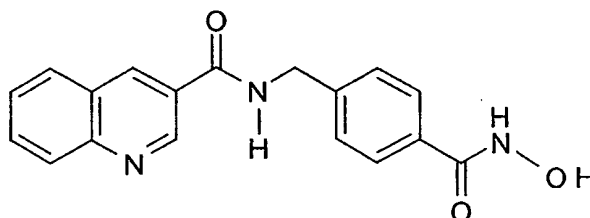
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.59 (5H, m), 1.85–1.54 (5H, m), 1.98 (3H, m), 2.34 (1H, m), 5.13 (2H, m), 7.23–7.25 (2H, m), 7.63–7.66 (2H, m)

ESI-MS  $m/z$  344 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

10

#### 実施例 17

N-{4-[(ヒドロシミアミノ)カルボニル]ベンジル}-3-キノリンカルボキサミド



15 (第1A工程: メチル 4-[(3-キノリニルカルボニル)アミノ]メチル)ベンゾエート)

3-キノリンカルボン酸 (0.69 g) と HONB (0.71 g) のジメチルホルムアミド (12 ml) 混液に、DCC (0.82 g) を加えて、室温で30分間攪拌した。この反応により得られた懸濁液を懸濁液Aとした。一方、メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (0.80 g) のジメチルホルムアミド (12 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.54 ml) を混合し、得られた懸濁液を懸濁液Bとした。前記懸濁液Aと懸濁液Bとを混合した後、室温で20時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (40 ml) を加え、析出したジシクロヘ

20

キシル尿素をろ過して除去した後、得られたろ液を減圧濃縮した。この濃縮残渣にクロロホルム(200 ml)を加えて溶解し、この溶液を蒸留水で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、その残渣を酢酸エチルで再結晶した。これにより無色結晶としてメチル

5 4-[[ (3-キノリニルカルボニル) アミノ] メチル] ベンゾエート (1.17 g, 収率 91%) を得た。

mp. 153.7-157.3 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3215, 1722, 1630, 1531, 1499, 1433, 1277, 1238, 1188, 1109, 1020, 760

10  $^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 4.77 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.43-8.15 (8H, m), 8.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.30 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)

MS (ESI)  $m/z$  321 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

HR-MS 計算値  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ : 321.1239; 実測値 321.1262.

(第2A工程: 4-[[ (3-キノリニルカルボニル) アミノ] メチル] 安息香酸

15 )

第1A工程で得たメチル 4-[[ (3-キノリニルカルボニル) アミノ] メチル] ベンゾエート (0.80 g) のテトラヒドロフラン(16 ml)溶液に、1 M 水酸化リチウム水溶液(10 ml)を加えた後、室温で19時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、得られた水溶液に10% 塩

20 酸水溶液を滴下し、弱酸性 ( $\text{pH}$  4.0) に調整して、結晶を析出させた。この結晶を濾取、乾燥させ、無色結晶として4-[[ (3-キノリニルカルボニル) アミノ] メチル] 安息香酸(0.75 g, 収率 98%)を得た。

mp. 273.8-276.3 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3331, 1688, 1651, 1502, 1319, 1290, 1242, 789.

25  $^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.64 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.49-8.11 (8H, m), 8.89 (1H, s), 9.33 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  307 ( $M+H^+$ )

HR-MS 計算値  $C_{18}H_{15}N_2O_3$  : 307.1083; 実測値 307.1095.

(第3A工程: N-(4-[[ベンジルオキシ]アミノ]カルボニル}ベンジル)-3-キノリンカルボキサミド)

- 5 第2A工程で得た4-[[3-キノリニルカルボニル]アミノ]メチル}安息香酸 (0.10 g) と0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (52 mg) のジメチルホルムアミド (3.7 mL) 混液に、トリエチルアミン (0.044 mL)、HONB (58 mg) およびジシクロヘキシルカルボジイミド (67 mg) を加え、室温で17時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (5 mL) を加え、析出したジシクロヘキシル尿素をろ過して除去した後、ろ液を減圧濃縮した。この濃縮残渣をクロロホルム (50 mL) に溶かし、この溶液を水で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=34:1) にて精製した。これにより無色結晶としてN-(4-[[ベンジルオキシ]アミノ]カルボニル}ベンジル)-3-キノリンカルボキサミド (36.2 mg, 15 収率 26%) を得た。

mp. 193.4-195.6 °C

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3200, 1632, 1529, 1495, 1313, 1022, 745

- 20  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.30 (2H, s), 4.99 (2H, s), 7.36-8.12 (13H, m), 8.81 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 9.30 (1H, d,  $J=1.7$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  412 ( $M+H^+$ ).

HR-MS 計算値  $C_{25}H_{22}N_3O_3$  : 412.1661; 実測値 412.1683.

(第4A工程: N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-3-キノリンカルボキサミド)

- 25 第3工程で得たN-(4-[[ベンジルオキシ]アミノ]カルボニル}ベンジル)-3-キノリンカルボキサミド (29 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、

10% Pd/C (10 mg)を加えて、水素気流下、室温で17時間攪拌した。反応液からPd/Cを濾過して除去した後、濾液を減圧濃縮し、黄色結晶としてN-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-3-キノリンカルボキサミド (18.5 mg, 収率 82%)を得た。

5 mp. 153.8-159.4 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3070, 1700, 1649, 1535, 1308, 1016, 899

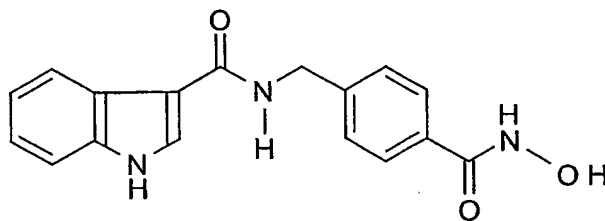
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.60 (2H, s), 7.24-8.00 (8H, m), 8.73 (1H, s), 9.18 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  322 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

10 HR-MS 計算値  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$  : 322.1192; 実測値 322.1181.

#### 実施例 18

N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-1H-インドール-3-カルボキサミド



15

(第1A工程: メチル 4-[(1H-インドール-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート)

インドール-3-カルボン酸 (0.80 g) と HONB (0.89 g) のジメチルホルムアミド (18 ml) 混液に、DCC (1.03 g) を加えて室温で30分間攪拌した。

20 この反応により得られた懸濁液を懸濁液Aとした。一方、メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (1.0 g) のジメチルホルムアミド (18 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.68 ml) を混合して得られた懸濁液を懸濁液Bとした。前記懸濁液Aと懸濁液Bとを混合した後、室温で24時間攪

- 5 拌した。この反応液に酢酸エチル(50 ml)を加え、析出したジシクロヘキシル尿素を濾過して除いた後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にクロロホルム(200 ml)を加えて溶解し、この溶液を蒸留水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順に洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、その残渣をアセトンで再結晶することによって、無色結晶としてメチル 4-{[(1H-インドール-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (0.16 g, 収率22%)を得た。

mp. 183.2-190.1 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3097, 1718, 1658, 1444, 1274, 765.

- 10 MS (ESI)  $m/z$  309 ( $M+H^+$ )

HR-MS 計算値  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  : 309.1239; 実測値 309.1244.

(第2A工程 : 4-{[(1H-インドール-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸)

- 15 メチル 4-{[(1H-インドール-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (0.90 g) のテトラヒドロフラン(18 ml)溶液に、1 M 水酸化リチウム水溶液(11.7 ml)を加えた後、室温で20時間攪拌した。反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、10% 塩酸水溶液を加えて、反応液を弱酸性 (pH 4.0) に調整し、結晶を析出させた。結晶を濾取、乾燥させ、無色結晶として4-{[(1H-インドール-3-イルカルボニル)ア
- 20 ミノ]メチル}安息香酸(0.70 g, 収率81 %)を得た。

mp. 205.4-210.2 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3197, 1703, 1546, 1442, 1315, 1217, 740.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.55 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 7.08-8.07 (8H, m), 8.50 (1H, s), 11.57 (1H, s).

- 25 MS (ESI)  $m/z$  295 ( $M+H^+$ )

HR-MS 計算値  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$  : 295.1083; 実測値 295.1078.

(第3A工程：N-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド)

4-[(1H-インドール-3-イルカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸(0.30 g)と0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.16 g)のジメチルホルムアミド(11 ml)混合液に、トリエチルアミン(0.14 ml)、HONB (0.20 g)およびジシクロヘキシルカルボジイミド(0.23 g)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(15 ml)を加え、析出したジシクロヘキシル尿素を濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣をクロロホルム(100 ml)に溶かし、この溶液を蒸留水で洗浄して、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=9：1)にて精製することによって、無色結晶としてN-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(0.20 g, 収率 74 %)を得た。

mp. 178.5-180.7°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3323, 3030, 2358, 2339, 1624, 1571, 1438, 1244, 1087, 893, 752.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.93 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.04-8.00 (14H, m).

MS (ESI)  $m/z$  400 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

HR-MS 計算値  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$  : 400.1661; 実測値 400.1680.

(第4A工程：N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-1H-インドール-3-カルボキサミド)

N-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-1H-インドール-3-カルボキサミド(70 mg)のメタノール(20 ml)溶液に、10% Pd/C(20 mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液からPd/C

をろ過して除いた後、その濾液を減圧濃縮することによって、無色結晶としてN-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-1H-インドール-3-カルボキサミド (58 mg, 収率99%)を得た。

mp. 182.1-184.5°C

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3319, 1624, 1571, 1535, 1434, 1311, 1244, 1087, 1045, 891.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.46 (2H, s), 5.52 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.00-8.10 (8H, m),

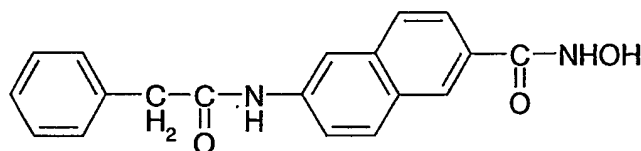
8.44 (1H, s), 8.94 (1H, s), 11.52 (1H, s).

10 MS (ESI)  $m/z$  310 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

HR-MS 計算値  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  : 310.1192; 実測値 310.1176.

#### 実施例 19

N-ヒドロキシ-6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトアミド



15

(第1A工程：メチル 6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトエート)

メチル 6-アミノ-2-ナフトエート (3.00 g) とフェニルアセチルクロリド (2.2 mL) のジメチルホルムアミド (60 mL) 混液にトリエチルアミン (8.3 mL) を加え、12時間攪拌した。その後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をクロロホルム (200 ml) に溶かし、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、その残渣をクロロホルムとヘキサンの混合溶液で再沈殿して、無色

20



結晶としてメチル 6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトエート  
(1.29 g, 収率 79%)を得た。

mp. 177.5-180.9 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3031, 1714, 1656, 1584, 1238, 1097, 775, 545

5  $^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.38(2H, d,  $J=5.9$  Hz), 3.95(3H, s),  
7.33-8.20 (12H, m), 8.50 (1H, s).

EI-MS  $m/z$  319 ( $\text{M}^+$ ), 201, 170, 91.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : 319.1208; 実測値 319.1207.

(第2A工程: 6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフト酸)

10 第1A工程で得たメチル 6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトエート (1.10 g) のテトラヒドロフラン (16 ml) 溶液に 1 M 水酸化リチウム水溶液 (10 ml) を加えた後、室温で19時間攪拌した。その反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、10% 塩酸水溶液を滴下して反応液を弱酸性にし、結晶を析出させた。この結晶を濾取した後、乾燥させて無-  
15 色結晶として6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフト酸 (1.02 g, 収率 97%)を得た。

mp. 361.1-363.5 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3031, 1651, 1611, 1546, 1392, 1261, 925, 786.

$^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.45 (2H, s), 7.94-8.98 (11H, m).

20 EI-MS  $m/z$  305 ( $\text{M}^+$ ), 187, 91, 44.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : 305.1052; 実測値 305.1025.

(第3A工程: N-(ベンジルオキシ)-6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトアミド)

第2A工程で得た6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフト酸 (0.40  
25 g) と0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (250 mg) のジメチルホルムアミド (7 mL) 混液にトリエチルアミン (0.73 mL) とビス(2-オキ

- 5 ソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (400 mg)を加え、室温で17時間攪拌した。この反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をクロロホルム(300 ml)に溶かし、この溶液を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、その残渣をクロロホルムとヘキサンの混合溶液で再沈殿して、無色結晶としてN-(ベンジルオキシ)-6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトアミド(319 mg, 収率 60%)を得た。

mp. 229.6-232.1 °C

- 10 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3292, 1643, 1537, 1313, 1228, 1028, 812, 696  
 $^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.31 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 4.95 (2H, s), 7.22-8.36 (16H, m), 10.55 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 11.85 (1H, s).  
EI-MS  $m/z$  410 ( $M^+$ ), 395, 304, 186, 91.  
HR-MS計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ : 410.1630; 実測値410.1640.

- 15 (第4A工程: N-ヒドロキシ-6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトアミド)

- 第3A工程で得たN-(ベンジルオキシ)-6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトアミド(100 mg)のメタノール(30 ml)溶液に10% Pd/C(50 mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。この反応液から  
20 Pd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮して、無色結晶としてN-ヒドロキシ-6-[(フェニルアセチル)アミノ]-2-ナフトアミド(67.4 mg, 収率 88%)を得た。

mp. 230.0-230.5 °C (dec)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3030, 1651, 1554, 1023, 898, 771.

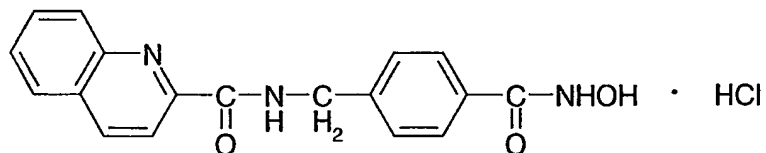
- 25  $^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.69 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.22-8.34 (16H, m), 9.00 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 10.46 (1H, s).

FAB-MS  $m/z$  321 ( $M+H^+$ ), 277, 185, 93, 75.

HR-MS計算値  $C_{19}H_{17}N_2O_3$ : 321.1239; 実測値321.1245.

## 実施例20

- 5 N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-キノリンカルボキ  
サミド塩酸塩



(第1A工程: メチル 4-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]メチル}ベン  
ゾエート)

- 10 2-キノリンカルボン酸 (7.00g) と HONB (7.32 g) のジメチルホルムアミ  
ド (130 mL) 溶液に WSCI (6.28 mL) を加え 30 分間攪拌した。この反応により得られた懸濁液を A とした。一方、メチル 4-(アミノメチル)ベンゾエート塩酸塩 (8.15 g) のジメチルホルムアミド (129 mL) 溶液にトリエチルアミン (5.58 mL) を混合して得られた懸濁液を B とした。前記懸濁液 A と
- 15 懸濁液 B とを混合した後、室温で 24 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (350 mL) を加え、不溶物を濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にクロロホルム (800 mL) を加えて溶解し、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、その残渣を酢酸エチル
- 20 で再結晶することによって、無色結晶としてメチル 4-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (8.55 g, 収率 66 %) を得た。

mp. 117.0-118.1 °C

IR (KBr)  $cm^{-1}$  3325, 1719, 1666, 1528, 1277, 1107, 777.

$^1H$  NMR (270.05 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.90 (3H, s), 4.79 (2H, d,  $J=6.2$  Hz),

7.45-8.36 (10H, m), 8.69 (1H, t,  $J=6.2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  165.92, 164.16, 149.83, 145.89, 145.02, 137.76, 130.42,

129.12, 129.04, 128.73, 127.98, 127.40, 118.63, 52.02, 42.38.

5 FAB-MS  $m/z$  321 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 307, 289, 232, 225, 154, 137, 79.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ : 321.1239; 実測値 321.1244.

(第2A工程: 4-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸)

第1A工程で得たメチル 4-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾエート (8.21 g) のテトラヒドロフラン (164 ml) 溶液に 1 M 水酸化リチウム水溶液 (102 mL) を加えた後、室温で 24 時間攪拌した。その反応溶液からテトラヒドロフランを留去した後、10% 塩酸水溶液を滴下して反応液を弱酸性にし、結晶を析出させた。この結晶を濾取した後、乾燥させ無色結晶として 4-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]メチル}安息香酸 (7.63 g, 収率 99.1 %) を得た。

mp. 223.4-226.6 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3329, 1709, 1649, 1537, 1236, 775.

$^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.63 (2H, d,  $J=6.5$  Hz), 7.45-8.60 (10H, m), 9.57 (3H, t,  $J=6.5$  Hz).

20  $^{13}\text{C}$  NMR (100.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  167.07, 164.15, 149.87, 145.90, 144.45, 137.78, 130.43, 129.37, 129.30, 129.06, 128.74, 128.00, 127.25, 118.64, 42.41.

FAB-MS  $m/z$  307 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 289, 232, 225, 154, 137, 79.

HR-MS 計算値  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ : 307.1083; 実測値 307.1091.

25 (第3A工程: N-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル}ベンジル)-2-キノリンカルボキサミド)

第2A工程で得た4-[(2-キノリニルカルボニル)アミノ]メチル安息香酸 (4.9 g) と0-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.55 g) のジメチルホルムアミド (181.3 mL) 混液にトリエチルアミン (2.25 mL)、HONB (2.87 g) およびWSCI (2.48 g) を加え、24時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (250 mL) を加え、不溶物を濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をクロロホルム (1.25 L) に溶かし、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で順に洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、その残渣を酢酸エチルで再結晶することにより、無色結晶としてN-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-2-キノリンカルボキサミド (2.78 g, 収率42 %) を得た。

mp. 153.6-155.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3325, 1680, 1625, 1574, 1533, 1242, 654

$^1\text{H}$  NMR (270.05 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.75 (2H, d,  $J=6.2$  Hz), 5.03 (2H, s), 7.25-8.09 (15H, m), 8.55 (1H, brs), 8.68 (1H, t,  $J=6.2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.40 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.54, 149.13, 146.30, 142.25, 137.52, 135.24, 131.03, 130.12, 129.46, 129.26, 129.17, 128.60, 128.43, 127.96, 127.66, 127.63, 127.44, 78.21, 43.10

FAB-MS  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 330, 307, 289, 232, 157, 137, 79.

HR-MS計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ : 412.1661; 実測値412.1669.

(第4A工程: N-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-キノリンカルボキサミド塩酸塩)

第3A工程で得たN-(4-[(ベンジルオキシ)アミノ]カルボニル)ベンジル)-2-キノリンカルボキサミド (2.67 g) のメタノール (780 mL) 溶液に 10% Pd/C (1.34 g) を加え、水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。その

反応液からPd/Cを濾過して除いた後、濾液を減圧濃縮して、黄色結晶 1.98 gを得た。そして、この結晶を無水メタノール(90 mL)とアセチルクロリド(3.51 mL)の混合液に溶解させた。得られた溶液を全体量の約 1/3の量になるまで濃縮し、析出した結晶を吸引濾過して、無色結晶としてN-{4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]ベンジル}-2-キノリンカルボキサミド塩酸塩(1.32 g, 70 %)を得た。

mp. 176.1-178.0 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3190, 3051, 1680, 1606, 1429, 1319, 760

$^1\text{H}$  NMR (399.65 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.75 (2H, s), 7.31-8.70 (10H, m).

10  $^{13}\text{C}$  NMR (100.40 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  164.10, 149.82, 145.74, 142.59, 138.04, 131.26, 130.59, 129.48, 128.92, 128.78, 128.09, 128.05, 127.18, 126.96, 126.88, 118.69, 56.02

FAB-MS  $m/z$  322 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 277, 185, 171, 93.

HR-MS計算値  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ : 322.1192 ; 実測値 322.1219

15

## [II. 薬理試験]

### 薬理試験例 1 : ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用

上記実施例の化合物に対し、下記の手順により、human T cell leukemia Jurkat cells (ジャーカット細胞)を用いたヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs) 阻害試験を行った。なお、この試験方法は、[J. Biol. Chem., 265, 17174 (1990)]および[W0 00/21979 (2000)]に記載の方法である。

#### (1) [ $^3\text{H}$ ] アセチル化ヒストンの調製

以下の方法により、ヒストン脱アセチル化アッセイの基質としての [ $^3\text{H}$ ] アセチル標識されたヒストンを得た。すなわち、まず、RPMI 25 - 1640 培地を準備した。この培地は、10% FBS (fetal bov

ine serum)、ペニシリン (50 ユニット/ml) およびストレプトマイシン (50  $\mu$ g/ml) を含む。つぎに、 $2 \times 10^8$  個のジャーカット細胞を、前記 RPMI-1640 培地 20 ml、300 MBq の [ $^3$ H] 酢酸ナトリウムおよび 5  $\mu$ M の酪酸ナトリウムと混合した。この混合物を 75 cm<sup>2</sup> のフラスコに入れ、5% CO<sub>2</sub> および 95% 空気雰囲気中、37℃で30分間インキュベートした。そして、前記混合物を遠心分離管 (50 ml) に移し替え、1000 rpm で10分間遠心分離して前記細胞を採集し、リン酸緩衝生理食塩水で1回洗浄した。洗浄した細胞を、氷冷した溶解用緩衝液 (10 mM Tris-HCl、5  
10 0 mM 亜硫酸水素ナトリウム、1% Triton X-100、10 mM MgCl<sub>2</sub>、8.6% スクロース、pH 6.5) 15 ml に懸濁させた。Dounce のホモジェナイゼーション (30 ストローク) 後、核を、1000 rpm で10分間の遠心分離により採集し、前記溶解用緩衝液 15 ml で3回洗浄し、続いて、氷冷した洗浄用緩衝液  
15 (10 mM Tris-HCl、13 mM EDTA、pH 7.4) 15 ml で1回洗浄した。そのペレットを、ミキサーを用いて 6 ml の氷冷水中に懸濁させ、その懸濁液に 68 ml の H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を加え、濃度が 0.4 N (0.2 M) となるようにした。4℃で1時間インキュベーションした後、前記懸濁液を 15,000 rpm で5分間遠心分離して上  
20 澄みを採集し、60 ml のアセトンと混合した。マイナス 20℃で終夜インキュベーションした後、生じた凝集物をマイクロ遠心分離により採集し、自然乾燥し、マイナス 8℃で保存した。

## (2) ヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs) の部分精製

まず、ジャーカット細胞 ( $5 \times 10^8$  個) を 40 ml の HDA 緩衝液中に懸濁させた。この HDA 緩衝液は、15 mM のリン酸カリウムと、  
25 5% のグリセリンと、0.2 mM の EDTA とを含み、pH 7.5 であ

る。ホモジェナイズ後、核を遠心分離（35,000 x g、10分間）により採集し、1 Mの $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ を含む他は前記と同じ緩衝液20 ml中でホモジェナイズした。その粘稠なホモジェネートを超音波処理し、遠心分離により濁りを取り除き、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ の濃度を3.

- 5 5 Mに上げることにより、脱アセチル化酵素を沈殿させた。その沈殿させたタンパク質を、10 mlのHDA緩衝液に溶かし、同じ緩衝液を4リットル使用して透析した。つぎに、その透析物を、前記と同じ緩衝液で均質化されたDEAEセルロース（商品名Whatman DE52）のカラム（25×85 mm）に充填し、NaCl濃度を0から0.6 Mまで直線的
- 10 に上昇させて溶出させた。この溶出に使用した液量は300 mlであった。ヒストン脱アセチル化酵素活性の単一ピークフラクションは、0.3から0.4 M NaClの間に溶出した。

### （3）ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定

- 前記部分精製した酵素HDACsを用い、 $[\text{}^3\text{H}]$ アセチル化ヒスト
- 15 ンを基質として、試験化合物のヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を測定し、算出した。標準アッセイの方法は以下の通りである。すなわち、まず、10  $\mu\text{l}$ の $[\text{}^3\text{H}]$ アセチル化ヒストンを90  $\mu\text{l}$ の酵素フラクションに加え、その混合物を25℃で30分間インキュベートした。反応は、10  $\mu\text{l}$ のHClを加えて停止させた。遊離した $[\text{}^3\text{H}]$ 酢酸は
- 20 、1 mlの酢酸エチルで抽出し、0.9 mlの溶媒層を10 mlのトルエンシンチレーション溶液中に加え、放射能を測定した。

- 前記アッセイにより、実施例8、9、11および12の化合物についてヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を測定した。また、対照物質としてのSAHAについても同様の試験を行った。表1に、 $\text{IC}_{50}$ （50%の
- 25 酵素阻害を惹起する被検物質の濃度:nM）を示す。



表 1 : ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性

化合物	活性値 (IC <sub>50</sub> : nM)
実施例 9	3 9
5 実施例 8	4 4
実施例 1 2	1 8 0
実施例 1 1	2 4 0
SAHA	2 6 3

- 10 表 1 から分かる通り、本発明の化合物は、SAHAと同等かまたはそれ以上のヒストン脱アセチル化酵素阻害活性を示し、化合物によってはSAHAの6～7倍程度の活性を示した。

#### 薬理試験例 2 : 抗癌スクリーニング

- 15 以下の手順に従い、上記実施例の化合物についてヒト培養癌細胞パネル (39系統) による抗癌スクリーニングを行った。なお、このスクリーニング方法は、[Cancer Res., 59, 4042-4049(1999)]に記載の方法である。

- (1) 癌細胞 2 5 0 0 ~ 2 0 0 0 0 個を96ウェルプレートにまき込み、  
 20 翌日検体溶液 (溶媒 : 5 %ウシ胎児血清含有RPMI 1 6 4 0 培地、5 doses、 $10^{-4}$ から $10^{-8}$  Mまで1 log間隔) を添加した。5 % CO<sub>2</sub> 雰囲気下、3 7 °Cで2日間培養後、細胞増殖をスルホローダミンBによる比色定量で測定した。測定結果はコンピューターに入力し、データー処理をした。

- 25 (2) 前記癌細胞株のLogGI50、Log TGIおよびLogLC50を求めることにより、被検物質のFinger Prints (Mean Graphs) を作成した。ただし

、GI50、TGIおよびLC50の意味するところは下記の通りである。

GI50：被検物質の非存在時と比べて増殖を50%に抑制する濃度。

TGI：Time Zeroと同じ細胞数に増殖を抑制する濃度。

LC50：Time Zeroの50%に細胞数を減少させる濃度。

- 5    (3) 被検物質のLogGI50, Log TGI, LogLC50に対するMG-MID値（平均有効濃度）、Delta値およびRange値をそれぞれ求めた。ただし、LogGI50についてのMG-MID、DeltaおよびRangeの意味するところは下記の通りである。また、LogTGIおよびLogLC50についても同様である。

MG-MID：検定した全ての株について求めたlogGI50の平均値。

- 10    Delta：最も感受性の高い株と平均値のlogGI50の差。

Range：最も感受性の高い株と最も感受性の低い株のlogGI50の差。

- （4）COMPAREプログラムにより、被検物質のFinger Printを標準薬剤のFinger Printと比較し、Finger Printのユニーク度を求めた。被検物質のFinger Printのユニーク度は、類似性が最も高い値を示した抗癌剤の相関係数 $r$  値（ $r_{\text{MAX}}$ と表示する）により、以下のように判定される。
- 15

$r_{\text{MAX}} < 0.5$  であればCOMPARE Negative

$0.5 \leq r_{\text{MAX}} < 0.75$  であればCOMPARE Marginal

- 20     $0.75 \leq r_{\text{MAX}}$  であればCOMPARE Positive

- （5）実施例3、8、9および11の化合物について、上記の方法により、ヒト培養癌細胞パネル（39系統）による抗癌スクリーニング試験を行い、以下のA～Dの基準について判定した。その判定結果を表2に示す。なお、A～Dの全ての基準を満たすかまたはそれに近い化合物は、新規抗癌剤として非常に有望であると考えられる。
- 25

A：化学構造に新規性があること。

B : MG-MID (平均有効濃度)  $< -5$  であること。

C :  $\Delta \geq 0.5$ かつ  $\text{Range} \geq 1$  であること。

D : Finger Printのユニーク度がCOMPARE Negativeであること

5

表 2 : ヒト培養癌細胞パネル (39系統) による抗癌スクリーニング試験  
評価

		A *	B	C ( $\Delta$ /Range)	D **
10	実施例 8	○	-6.09	0.62/1.8	~C.N.
	実施例 3	○	-5.44	1.2/1.78	~C.N.
	実施例 11	○	-5.39	0.76/1.41	C.N.
	実施例 9	○	-5.57	1.21/2	~C.N.

15 '○, 新規な構造を有する。

\*\*C.M., COMPARE Marginal; ~C.N., near COMPARE Negative; C.N., COMPARE Negative.

20 表 2 から分かる通り、実施例 11 の化合物は上記 A ~ D の全ての基準を満たし、それ以外の化合物も、ほとんどの基準を満たした。したがって、これらの化合物は、新規抗癌剤として非常に有望であると言える。

25 以上説明した通り、本実施例の化合物は、human T cell leukemia Jurkat cells (ジャーカット細胞) を用いた HDACs 阻害試験において、SAHA と同等かまたはそれ以上の活性を示した。さらに、ヒト培養癌細胞パネル (39 系統) による抗癌スクリーニングにおいては、有効濃度

が十分低く、Differential growth inhibitionが認められ、かつ、COMPARE Negative（相関係数  $r_{\text{MAX}} < 0.5$  或いは0.5付近）であるかまたはそれに近い判定結果が得られた。特に、0.5以下の低い $r_{\text{MAX}}$ 値は、これら化合物が既存の制癌剤とは異なるユニークな作用機作を示す可能性を強く示唆するものである。

薬理試験例 3 : in vivo における Xenograft による抗腫瘍効果試験

上記実施例の化合物（被検体）について、ヒト培養癌細胞に対する抗腫瘍効果試験を以下の手順に従って行った。

（１）使用したマウス

5 BALB/c-nu/nu ; female

（２）抗腫瘍効果試験の方法

（i）移植癌細胞

ヒト培養癌細胞パネル（39系）のうち、ヌードマウスに移植可能な 3  
1 系の一つである HT-29（結腸癌）に対する抗腫瘍効果を確認した。な  
10 お、HT-29は、前記 39 系の中から、（１）ヌードマウス移植腫瘍（フ  
ラグメント移植：細胞懸濁液を移植した試験より抗腫瘍効果が低い）に  
対する既存の抗癌剤 10 種類（アドリアマイシン・マイトマイシン C、  
シクロホスファミド、ピンクリスチン、5-フルオロウラシル、ビンブ  
ラスチン、シスプラチン、CPT-11、Paclitaxel、エト  
15 ポシド）の感受性試験で中等度の感受性を示し、（２）培養細胞を懸濁  
液にして皮下移植したとき、少ない移植数で正着し、安定した増殖を示  
し、（３）腫瘍が、移植後 7 日～10 日で被検体を投与開始出来る大き  
さ（50～150 mm<sup>3</sup>）に達し、個体間のばらつきが小さいという条件  
を満たすものとして選択された。

20 （ii）移植癌細胞の調製、マウスへの移植および前記マウスの群分け

HT-29 の培養細胞を  $2 \times 10^7$  cells/ml に調製し、0.05ml をマウス（  
BALB/c-nu/nu ; female）の右背部皮下に移植した。移植後 7 日から 1  
0 日で腫瘍が確認できる大きさに達した時点で、腫瘍体積  $[1/2 \times \text{長径} \times \text{短径}^2]$  を計測した。そして、腫瘍体積が 50～150 mm<sup>3</sup> に達したものを  
25 、ばらつきが少なくなるように群分けした。なお、対照群（無治療群）  
は 6 匹、被検物質投与群は 4 匹とした。

## (iii) 被検体の投与

投与量 : 各被検体について、下記表 3～7 に示す投与量とし、その容量は、マウス体重 10 g に対して 0.1 ml とした。

投与ルート : 尾静脈内 (i.v.) または腹腔内 (i.p.) とした

5 .

投与スケジュール : 4 日おきに 2 回 (q4d x 2) とした。

## (iv) 腫瘍サイズおよび体重の測定

形成された腫瘍のサイズ (長径、短径) およびマウスの体重を、投与開始時 (Day0) から週 2 回測定した。

## 10 (3) 抗腫瘍効果の評価および判定方法

腫瘍の増殖程度は、下記式から腫瘍増殖率 (Relative Tumor Volume : RTV) および T/C % を求め、下記評価基準に従って判定した。

$$RTV = V_{dayX} / V_{day0}$$

15

$V_{day0}$  : Day0 における腫瘍体積

$V_{dayX}$  : DayX における腫瘍体積

X : 投与開始からの日にち

20 抗腫瘍効果の判定は、被検体の投与開始から 14 日目 (DAY14) について、対照群の腫瘍増殖率 ( $RTV_{cont}$ ) に対する被検体投与群の腫瘍増殖率 ( $RTV_{treated}$ ) の比率 (T/C %) を下記式から求め、下記評価基準に基づいて行った。

$$T/C \% = RTV_{14treated} / RTV_{14cont} \times 100$$

25

$RTV_{14cont}$  : DAY14 における対照群の腫瘍増殖率

$RTV_{14treated}$  : DAY14 における投与群の腫瘍増殖率

## 〈評価基準〉

	評価	T/C
	+++	30%>T/C
5	++	60%>T/C $\geq$ 30%
	+	80%>T/C $\geq$ 60%
	—	T/C $\geq$ 80%

## (4) 結果

## 10 A. 実施例1の化合物

被検体名 : 4-(ジメチルアミノ)-N-({4-[(ヒドロキシアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}メチル)ベンズアミド

投与開始時 : 癌細胞の移植から7日後

被検体溶液 : 被検体をDMSOに溶解した後、同じ容量のクレモホル  
15 ルを加え、さらに8倍容量の生理食塩水で希釈して3.5mg/mlの被検体  
溶液を調製した。

投与ルート : i.v.

投与スケジュール : q4d x 2

Dose : 70mg/kg

20

表3 : 実施例1の化合物の抗腫瘍効果 (対象群 n=6、投与群 n=4)

Dose(mg/kg)	スケジュール	ルート	T/C%	最大体重減少(g)	Days*	毒性死	評価
70	q4dx2	i.v.	74	0.8	7	0/4	+

25 \* 最大体重減少量を測定した日(投与開始(Day0)からの日にち(DayX))

## B. 実施例 2 の化合物

被検体名 : N-({4-[(ヒド'ロキシアミノ)カルボ'ニル]シクロヘキシル)メチル)-2-ナフトアミド'

投与開始時 : 癌細胞の移植から 7 日後

被検体溶液 : 被検体を DMSO に溶解した後、同じ容量のクレモホル  
5 ルを加え、さらに 8 倍容量の生理食塩水で希釈して 1 mg/ml の被検体溶  
液を調製した。

投与ルート : i.v.

投与スケジュール : q4d x 2      q4d x 2

Dose : 20mg/kg、 17mg/kg

10

表 4 : 実施例 2 の化合物の抗腫瘍効果 (対象群 n=6、投与群 n=4)

	Dose (mg/kg)	スケジュール	ルート	T/C%	最大体重減少 (g)	Days	毒性死	評価
	20	q4dx2	i.v.	79	0.9	4	0/4	+
15	17	q4dx2	i.v.	76	1.1	4	0/4	+

## C. 実施例 3 の化合物

被検体名 : N-({4-[(ヒド'ロキシアミノ)カルボ'ニル]シクロヘキシル)メチル) [1,1'-ビ'フェニル  
]-4-カルボ'キサミド'

20 投与開始時 : 癌細胞の移植から 7 日後

被検体溶液 : 被検体を DMSO に溶解した後、同じ容量のクレモホル  
25 ルを加え、さらに 8 倍容量の生理食塩水で希釈して 1.25 mg/ml の被検体  
溶液を調製した。

投与ルート : i.v.

25 投与スケジュール : q4d x 2

Dose : 21mg/kg



表5：実施例3の化合物の抗腫瘍効果（対象群 n=6、投与群 n=4）

	Dose (mg/kg)	スケジュール	ルート	T/C%	最大体重減少 (g)	Days	毒性死	評価
5	21	q4dx2	i. v.	73	0.8	4	0/4	+

## D. 実施例9の化合物

被検体名 : 6-アミノ-N-{4-[(ヒドロキシミノ)カルボニル]ベンジル}-2-ナフトアミド 塩酸塩

10 投与開始時 : 癌細胞の移植から9日後

被検体溶液 : 被検体をDMSOに溶解した後、同じ容量のクレモホルルを加え、さらに8倍容量の生理食塩水で希釈して10 mg/mlの被検体溶液を調製した。

投与ルート : i. p.

15 投与スケジュール : q4d x 2                      q4d x 2

Dose : 100mg/kg、 150mg/kg

表6：実施例9の化合物の抗腫瘍効果（対象群 n=6、投与群 n=4）

	Dose (mg/kg)	スケジュール	ルート	T/C%	最大体重減少 (g)	Days	毒性死	評価
20	100	q4dx2	i. p.	68	3.6	7	0/4	++
	150	q4dx2	i. p.	66	4.2	7	0/4	++

## E. 実施例11の化合物

25 被検体名 : N-{4-[(ヒドロキシミノ)カルボニル]ベンジル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

投与開始時 : 癌細胞の移植から 9 日後

被検体溶液 : 被検体を DMSO に溶解した後、同じ容量のクレモホル  
ルを加え、さらに 8 倍容量の生理食塩水で希釈して、5.25 mg/ml の  
被検体溶液を調製した。

5 投与ルート : i.v.

投与スケジュール : q4d x 2                      q4d x 2

Dose : 52.5mg/kg、70mg/kg

表 7 : 実施例 11 の化合物の抗腫瘍効果 (対象群 n=6、投与群 n=4)

10

Dose (mg/kg)	スケジュール	ルート	T/C%	最大体重減少 (g)	Days	毒性死	評価
52.5	q4dx2	i.v.	79	0.6	4	0/4	+
70	q4dx2	i.v.	75	0.8	7	0/4	+

15 前記表 3 ~ 表 7 に示すように、各実施例の化合物を投与することによ  
って、腫瘍増殖抑制効果がみられ、特に実施例 11 の化合物については  
優れた抗腫瘍抑制効果が確認された。このように、本発明の新規 N-ヒ  
ドロキシカルボキサミド誘導体によれば、in vivo において腫瘍抑制効  
果が見られることから、抗癌剤や制癌剤として有用であることがわかる

20 。

#### 産業上の利用の可能性

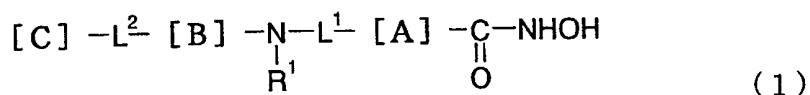
本発明の新規 N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体は、安定性、溶解  
性等の物性に優れており、しかも、強いヒストン脱アセチル化酵素 (H  
25 DAC) 阻害活性を有する。このため、本発明の N-ヒドロキシカルボ  
キサミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療、症状の軽減および

予防に有用であり、特に、抗癌剤または制癌剤として高い効果を発揮することが期待できる。その他、本発明のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体は、免疫抑制剤や遺伝子治療の効果増強剤としての効果や、神経変性疾患の治療、症状の軽減および予防に対する効果も期待できる。

## 請 求 の 範 囲

1. 下記(1)の一般式で表されるN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

5

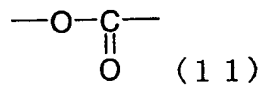
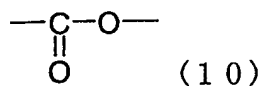
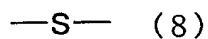
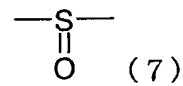
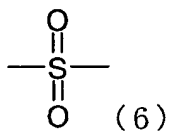
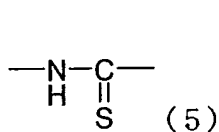
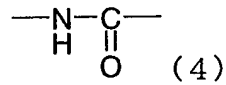
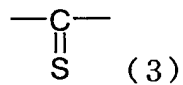
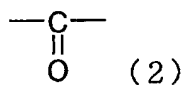


ここで、前記式(1)中、

[A] は、シクロヘキシレン、またはその他のC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキレン、二環式もしくは三環式C<sub>5</sub>～C<sub>16</sub>シクロアルキレン、フェニレン、ナフチレン、アントリレン、フェナントリレン、またはその他の単環式、二環式もしくは三環式不飽和5～16員環、ビフェニレン、または、単環式、二環式もしくは三環式の飽和もしくは不飽和5～16員複素環である。

ただし、上記[A] は、1個または複数の置換基で置換されていても良く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は、ハロゲン、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルチオ、フェニルチオ、ベンジルチオ、ホルミル、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、カルボキシル、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル、 $-NR^2R^3$  (R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～

- C<sub>6</sub>アルカノイル、カルボキシル、または直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコシカルボニルである。)、スルホ、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホ、スルフィノ、直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルフィノ、ヒドロキシ置換された直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル
- 5、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドラジノカルボニル、アミジノ、ニトロ、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロソ、オキソ、イミノまたはチオキソである。
- 10 [B] は、下記(2)～(11)のいずれかの式で表される原子団である。



- [C] は、シクロヘキシル、またはその他のC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキ
- 15 ル、アダマンチル、またはその他の二環式もしくは三環式C<sub>5</sub>～C<sub>16</sub>シ

クロアルキル、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、またはその他の単環式、二環式もしくは三環式不飽和 5～16 員環、ビフェニリル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、インドリル、または、その他の単環式、二環式もしくは三環式の飽和もしくは不飽和 5～16 員複素環である。

ただし、上記 [C] は、1 個または複数の置換基で置換されていても良く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は、ハロゲン、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、フェニルチオ、ベンジルチオ、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、カルボキシル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルカルバモイル、 $-NR^2R^3$  ( $R^2$  および  $R^3$  は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、カルボキシル、または直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルである。)、スルホ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホ、スルフィノ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィノ、ヒドロキシ置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ヒドラジノカルボニル、アミジノ、ニトロ、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロソ、オキソ、イミノまたはチオキソである。

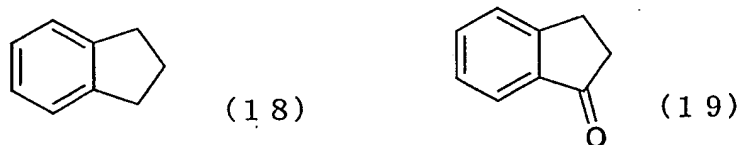
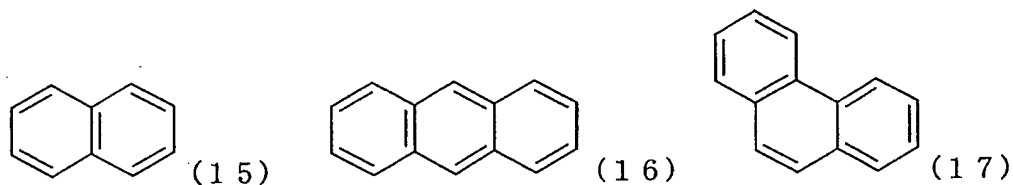
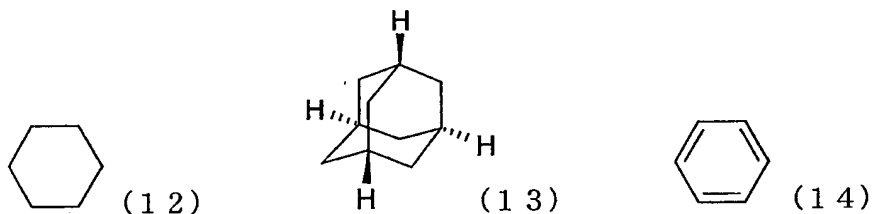
$L^1$  および  $L^2$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ、直鎖もし

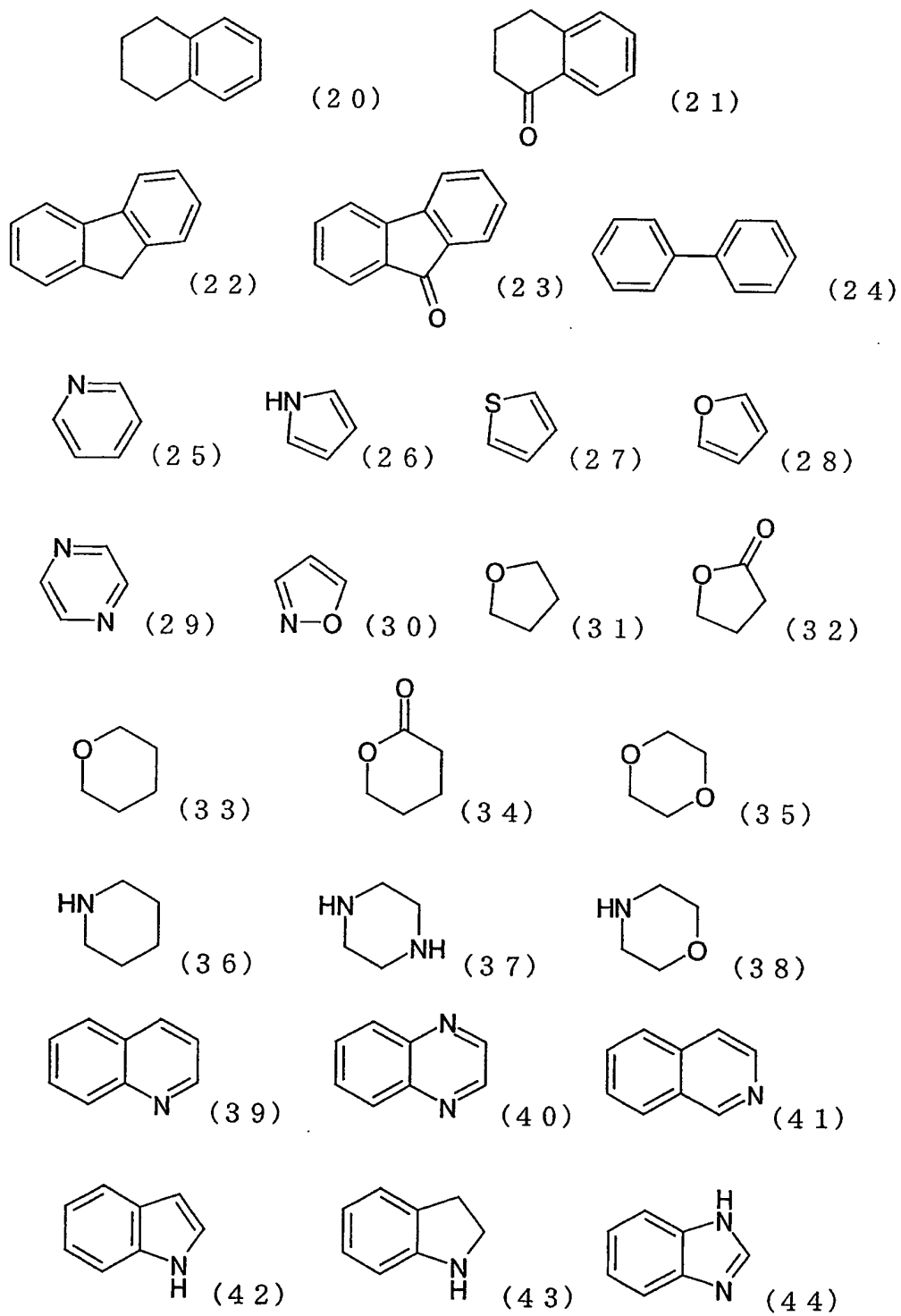
くは分枝  $C_1 \sim C_{12}$  アルキレンであるか、または存在せず、

$R^1$  は、水素、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、ベンゾイル、またはベンジルカルボニルである。

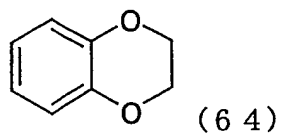
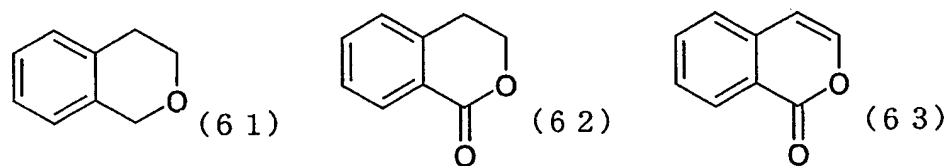
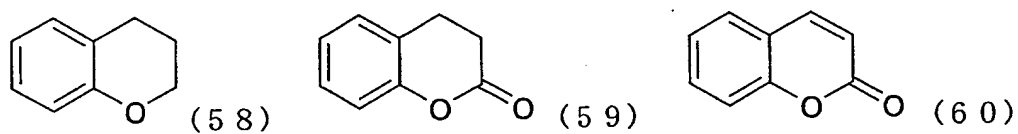
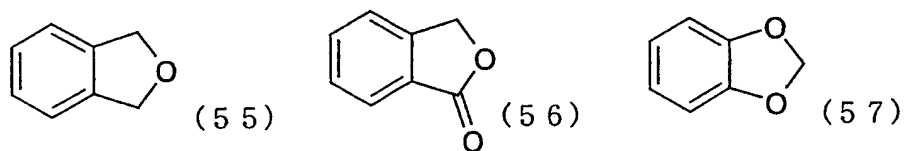
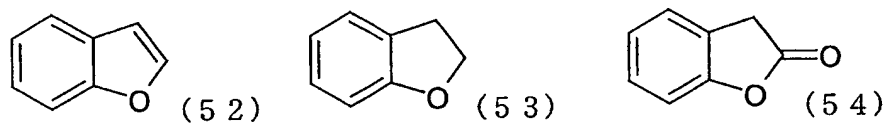
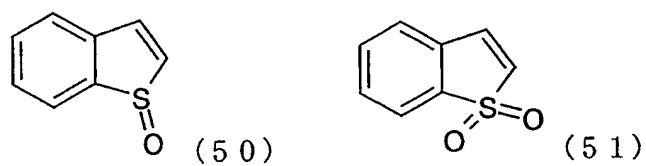
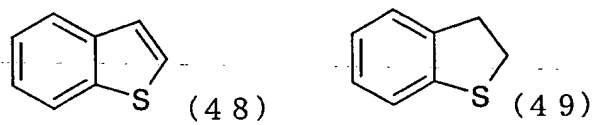
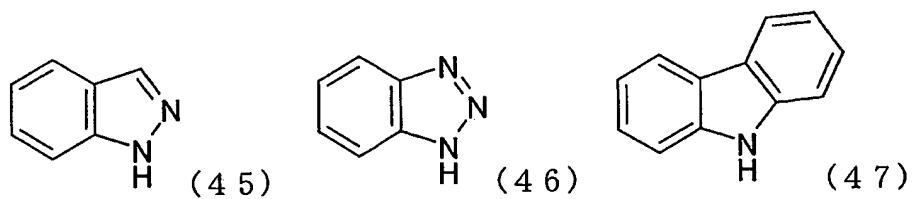
- 5 2. 前記式 (1) 中の [A]、[B]、[C]、 $L^1$ 、 $L^2$  および  $R^1$  が下記の条件を満たす請求の範囲 1 に記載の N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体もしくは立体異性体、またはそれらの塩

10 [A] は、下記 (12) ~ (64) のいずれかの式で表される分子から任意の 2 個の水素を除いた構造式で表される原子団である。



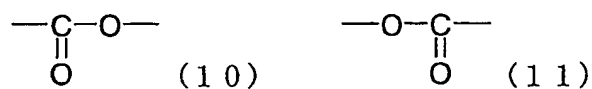
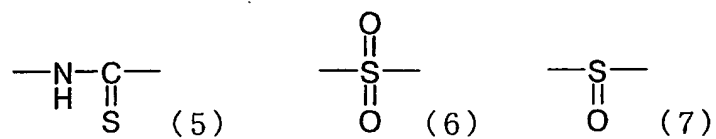
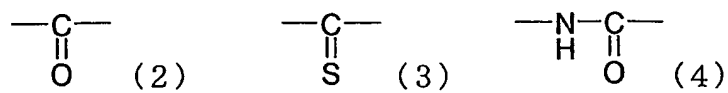




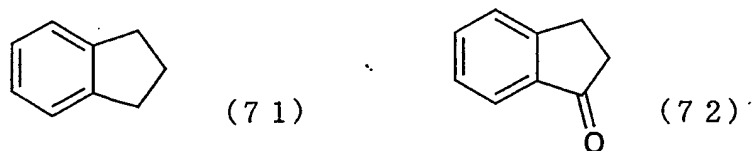
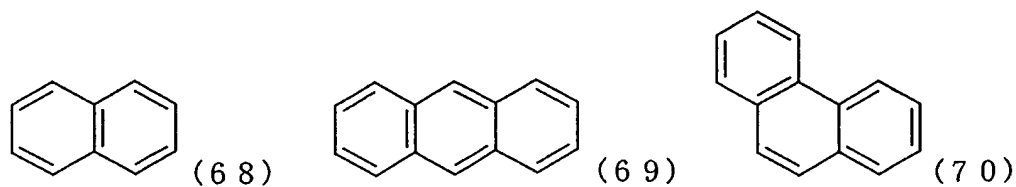
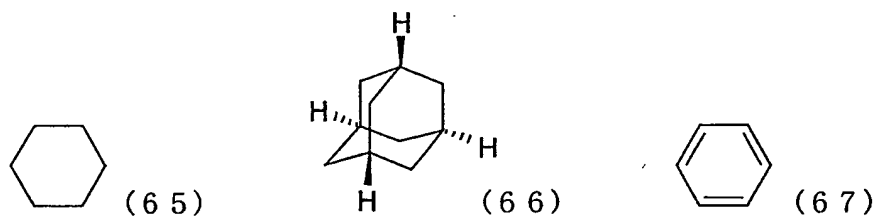


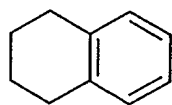
ただし、上記 [A] は、1 個または複数の置換基で置換されていても良

- く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は、ハロゲン、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル
- 5 チオ、フェニルチオ、ベンジルチオ、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、カルボキシル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルカルバモイル、 $-NR^2R^3$  ( $R^2$  および  $R^3$  は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、直
- 10 鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルカノイル、カルボキシル、または直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニルである。)、スルホ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホ、スルフィノ、直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフィノ、ヒドロキシ置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル
- 15 、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、ヒドラジノカルボニル、アミジノ、ニトロ、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロソ、オキソ、イミノまたはチオキソである。
- 20 [B] は、前記 (2) ~ (11) のいずれかの式で表される原子団である。

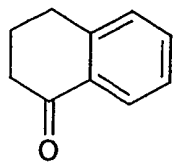


[C] は、下記 (65) ~ (117) のいずれかの式で表される分子から任意の 1 個の水素を除いた構造式で表される置換基である。

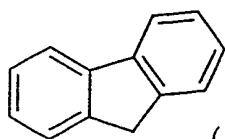




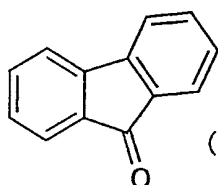
(73)



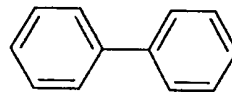
(74)



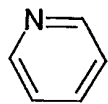
(75)



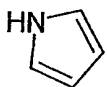
(76)



(77)



(78)



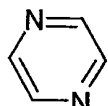
(79)



(80)



(81)



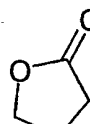
(82)



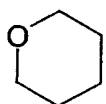
(83)



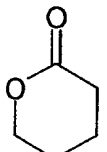
(84)



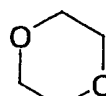
(85)



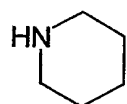
(86)



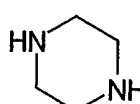
(87)



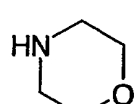
(88)



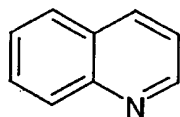
(89)



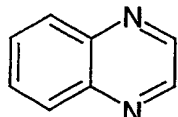
(90)



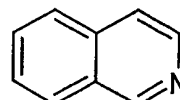
(91)



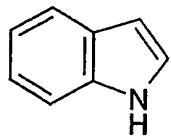
(92)



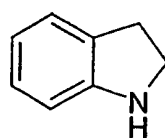
(93)



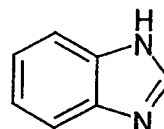
(94)



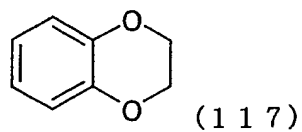
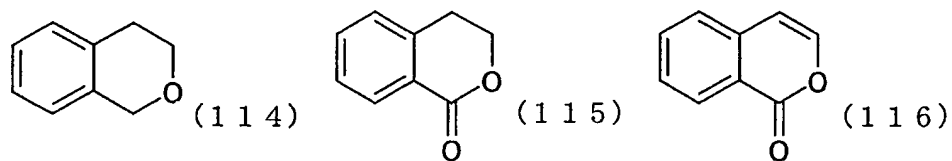
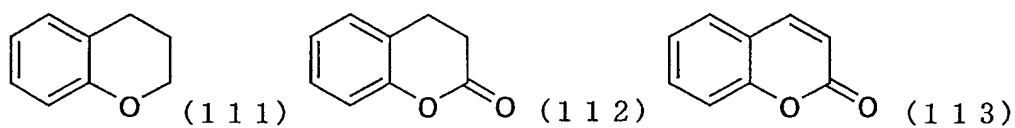
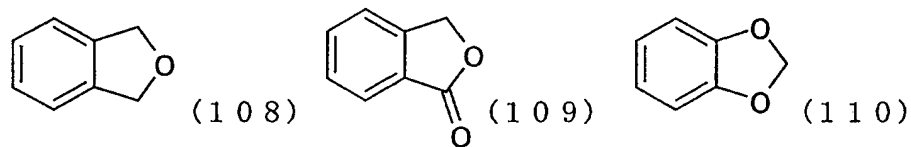
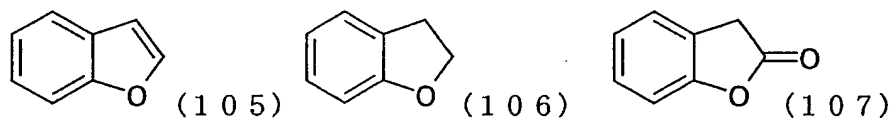
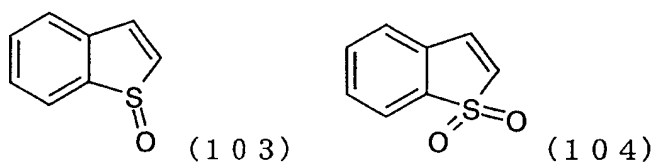
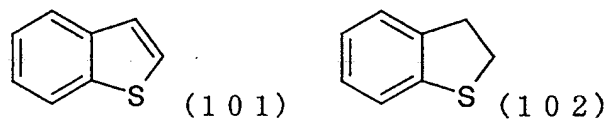
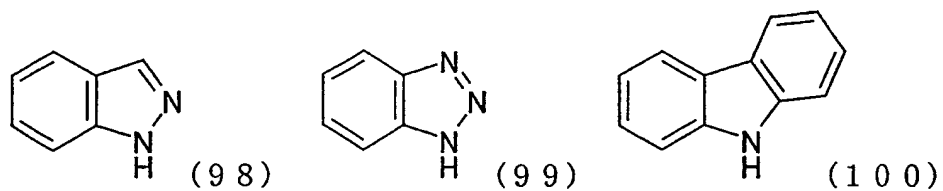
(95)



(96)



(97)

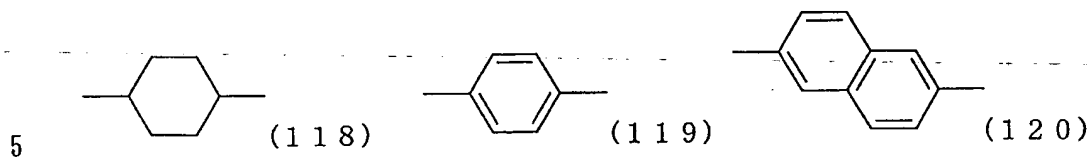


ただし、上記〔C〕は、1個または複数の置換基で置換されていても良

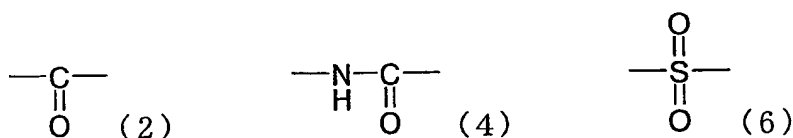
- く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は、ハロゲン、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、ベンジル、ヒドロキシ、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、フェニルチオ、ベンジルチオ、ホルミル、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル、カルボキシル、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル、 $-NR^2R^3$  ( $R^2$ および $R^3$ は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル、カルボキシル、または直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニルである。)、スルホ、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホ、スルフィノ、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィノ、ヒドロキシ置換された直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル、モノ・ジもしくはトリハロゲン置換された直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヒドラジノカルボニル、アミジノ、ニトロ、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロソ、オキソ、イミノまたはチオキソである。
- 20  $L^1$ および $L^2$ は、同一であるかまたは異なり、それぞれ、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンであるか、または存在せず、  
 $R^1$ は、水素、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ホルミル、直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_6$ アルカノイル、ベンゾイル、またはベンジルカルボニルである。
- 25 3. 前記式(1)中の[A]、[B]、[C]、 $L^1$ 、 $L^2$ および $R^1$ が下記の条件を満たす請求の範囲1に記載のN-ヒドロキシカルボ

キサミド誘導体、その互変異体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

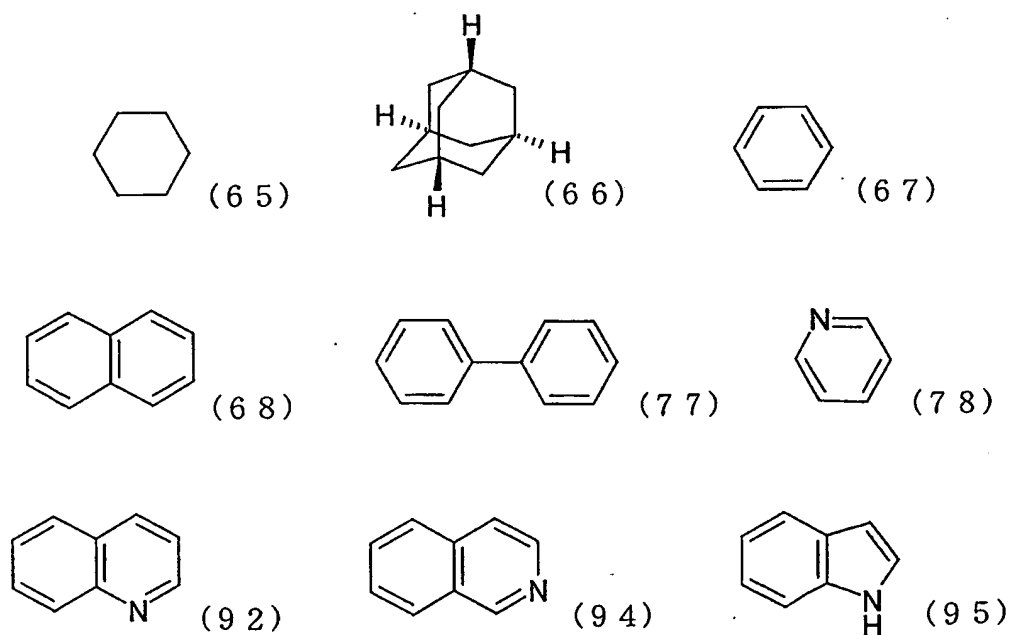
[A] は、下記 (118) ~ (120) のいずれかの式で表される原子団である。



[B] は、前記 (2)、(4) または (6) のいずれかの式で表される原子団である。



10 [C] は、前記 (65) ~ (68)、(77)、(78)、(92)、(94) または (95) のいずれかの式で表される分子から任意の 1 個の水素を除いた構造式で表される置換基である。



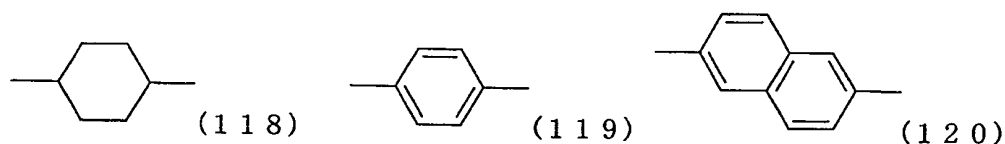
ただし、上記〔C〕は、1個または複数の置換基で置換されていても良く、それらの置換基は互いに同一であるかまたは異なり、前記置換基は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、メチル、メトキシ、または  $-NR^2R^3$  ( $R^2$ および $R^3$ は互いに同一であるかまたは異なり、それぞれ、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたは $t$ -ブトキシカルボニルである。) である。

$L^1$ は $(CH_2)_n$ 、 $L^2$ は $(CH_2)_m$  ( $n$ および $m$ は同一であるかまたは異なり、それぞれ0～3までの整数である) であり、そして、

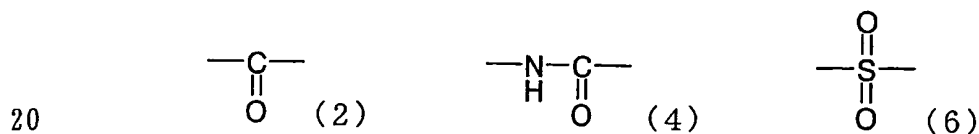
$R^1$ は水素である。

4. 前記式(1)中の〔A〕、〔B〕、〔C〕、 $L^1$ 、 $L^2$ および $R^1$ が下記の条件を満たす請求の範囲1に記載のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

〔A〕は、前記(118)～(120)のいずれかの式で表される原子団である。



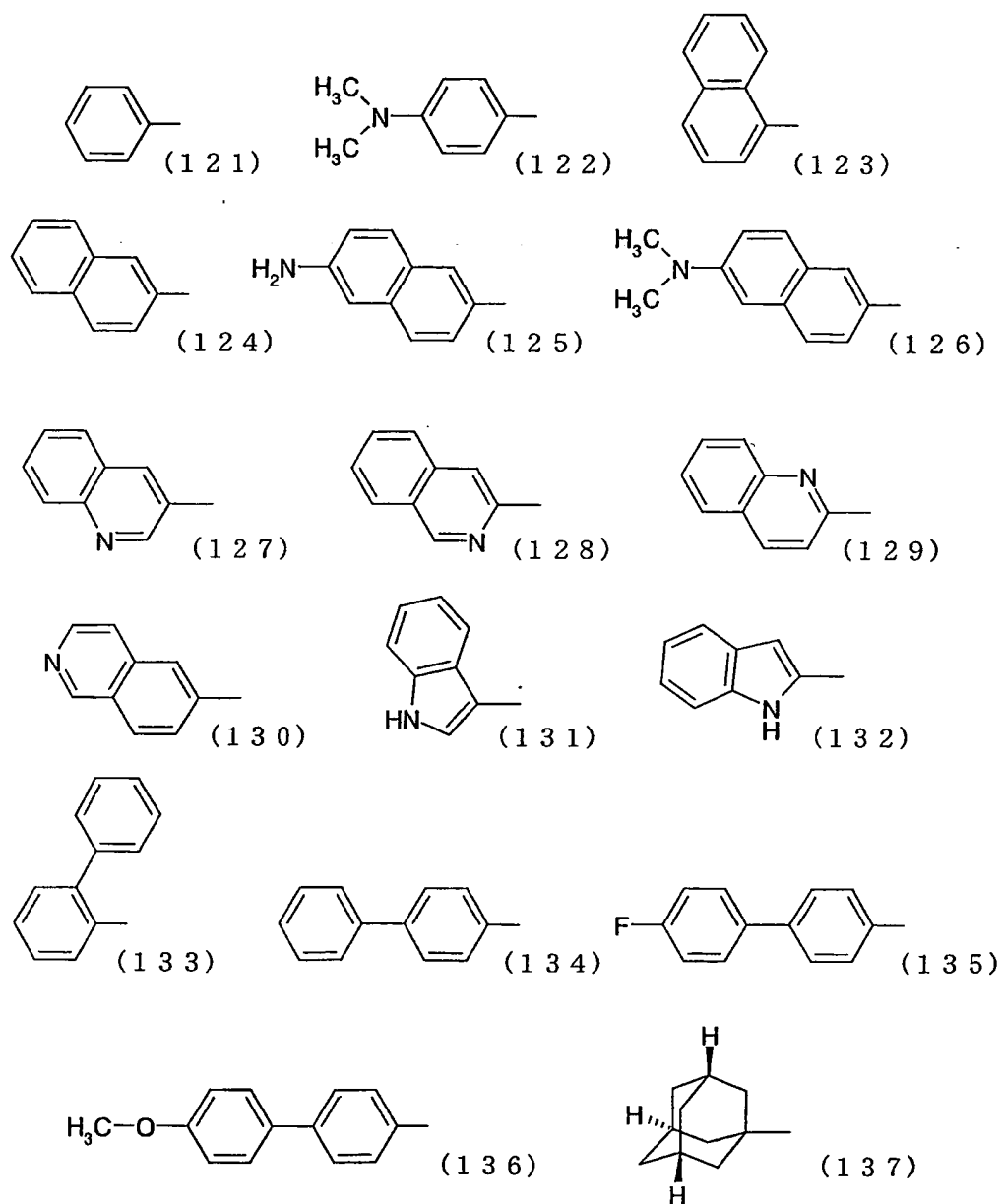
〔B〕は、前記(2)、(4)または(6)のいずれかの式で表される原子団である。



〔C〕は、下記(121)～(137)のいずれかの式で表される置



換基である。



$L^1$ は $(CH_2)_n$ 、 $L^2$ は $(CH_2)_m$  ( $n$ および $m$ は同一であるかまたは異なり、それぞれ0または1である)であり、そして、

5  $R^1$ は水素である。

5. 前記式(1)のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体下記の

化合物からなる群から選択される請求の範囲 1 に記載の N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体もしくは立体異性体、またはそれらの塩。

- 4- (ジメチルアミノ) -N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボ  
5 ニル] シクロヘキシル} メチル) ベンズアミド、  
N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} メ  
チル) -2-ナフトアミド、  
N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} メ  
チル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、  
10 N-ヒドロキシ-4- { [ (フェニルスルフォニル) アミノ] メチル}  
シクロヘキサニカルボキサミド、  
N-ヒドロキシ-4- { [ (2-ナフチルスルフォニル) アミノ] メチ  
ル} シクロヘキサニカルボキサミド、  
4- ( { [ (1-アダマンチルアミノ) カルボニル] アミノ} メチル)  
15 -N-ヒドロキシシクロヘキサニカルボキサミド、  
N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} メ  
チル) -1-ナフトアミド、  
N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -2-ナフ  
トアミド、  
20 6-アミノ-N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル  
} -2-ナフトアミド、  
N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -1-ナフ  
トアタミド、  
N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} [1, 1'  
25 -ビフェニル] -4-カルボキサミド、  
4'-フルオロ-N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベン

- ジル} [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボキサミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } [1, 1' - ビフェニル] - 2 - カルボキサミド、  
 N - ヒドロキシ - 4 - { [ (フェニルスルフォニル) アミノ] メチル }  
 5 ベンズアミド、  
 N - ヒドロキシ - 4 - { [ (2 - ナフチルスルフォニル) アミノ] メチル } ベンズアミド、  
 4 - ( { [ (1 - アダマンチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル )  
 - N - ヒドロキシベンズアミド、  
 10 4 - ( { [ 4 - (ジメチルアミノ) ベンゾイル ] アミノ } メチル ) - N  
 - ヒドロキシベンズアミド、  
 6 - (ジメチルアミノ) - N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル ] ベンジル } - 2 - ナフトアミド、  
 N - ヒドロキシ - 6 - [ (フェニルアセチル) アミノ ] - 2 - ナフトア  
 15 ミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 4' - メ  
 トキシ [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボキサミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 3 - キノ  
 リンカルボキサミド、  
 20 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 3 - イソ  
 キノリンカルボキサミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 2 - キノ  
 リンカルボキサミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 6 - イソ  
 25 キノリンカルボキサミド、  
 N - ヒドロキシ - 6 - [ (2 - ナフトイルアミノ) メチル ] - 2 - ナフ

トアミド、

N- { 4 - [ ( ヒドロキシアミノ ) カルボニル ] ベンジル } - 1 H - イ  
ンドール - 3 - カルボキサミド、および

N- { 4 - [ ( ヒドロキシアミノ ) カルボニル ] ベンジル } - 1 H - イ  
5 インドール - 2 - カルボキサミド。

6. 請求の範囲 1 に記載の N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、  
その互変異体および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれら  
の塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質を活性成分とし  
て含む医薬。

10 7. 一種類以上の薬学的に許容可能な添加物をさらに含む請求の範  
囲 6 に記載の医薬。

8. 前記活性成分がヒストン脱アセチル化酵素 (HDA C) 阻害活  
性を有する請求の範囲 6 に記載の医薬。

9. 細胞の増殖に関わる疾患の治療、症状の軽減および予防から選  
15 択される少なくとも一つの用途に使用される請求の範囲 6 に記載の医薬  
。

10. 前記細胞の増殖に関わる疾患が、脳腫瘍、頭頸部癌、神経芽  
細胞腫、副鼻腔癌、咽頭癌、食道癌、肺癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、肝  
癌、胆道癌、膵癌、前立腺癌、膀胱癌、精巣癌、乳癌、子宮癌、子宮筋  
20 腫、子宮頸癌、卵巣癌、急性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性  
白血病、悪性リンパ腫、赤血球増加症、真正多血症、本態性血小板増多  
症、骨髄腫、骨肉腫、絨毛癌、ホジキン病、非ホジキン病、膠芽種、星  
状細胞腫および軟組織肉腫からなる群から選択される少なくとも一つの  
疾患である請求の範囲 9 に記載の医薬。

25 11. 抗癌剤および制癌剤の少なくとも一つの用途に使用される請  
求の範囲 10 に記載の医薬。

1 2. 免疫抑制剤および遺伝子治療の効果増強剤の少なくとも一つの用途に使用される請求の範囲 6 に記載の医薬。

1 3. 神経変性疾患の治療、症状の軽減および予防から選択される少なくとも一つの用途に使用される請求の範囲 6 に記載の医薬。

5 1 4. 前記神経変性疾患が、ポリグルタミン酸反復配列の拡張に起因する疾患である請求の範囲 1 3 に記載の医薬。

1 5. 前記ポリグルタミン酸反復配列の拡張に起因する神経変性疾患が、ハンチントン病、spino-bulbar muscular atrophy (SBMA)、spinocerebellar ataxia type1 (SCA1)、dentatorubral-pallidoluysian  
10 atrophy (DRPLA)、Machado-Joseph disease (SCA3) および spinocerebellar ataxia type6 (SCA6) からなる群から選択される少なくとも一つの疾患である請求の範囲 1 4 に記載の医薬。

1 6. 請求の範囲 1 に記載の N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれ  
15 らの塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質を含む HDAC インヒビター。

1 7. 人間または動物の患者の HDAC 活性に関連する疾患を治療もしくは予防する方法か、またはその症状を軽減する方法であり、請求の範囲 1 に記載の N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体  
20 および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれらの塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質の有効量を前記患者に投与することを含む方法。

1 8. 前記疾患が細胞の増殖に関わる疾患である請求の範囲 1 7 に記載の方法。

25 1 9. 前記細胞の増殖に関わる疾患が、脳腫瘍、頭頸部癌、神経芽細胞腫、副鼻腔癌、咽頭癌、食道癌、肺癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、肝

癌、胆道癌、膵癌、前立腺癌、膀胱癌、精巣癌、乳癌、子宮癌、子宮筋腫、子宮頸癌、卵巣癌、急性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、赤血球増加症、真正多血症、本態性血小板増多症、骨髄腫、骨肉腫、絨毛癌、ホジキン病、非ホジキン病、膠芽種、星状細胞腫および軟組織肉腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患である請求の範囲 18 に記載の方法。

20. 前記疾患が神経変性疾患である請求の範囲 17 に記載の方法。

21. 前記神経変性疾患が、ポリグルタミン酸反復配列の拡張に起因する疾患である請求の範囲 20 に記載の方法。

22. 前記ポリグルタミン酸反復配列の拡張に起因する神経変性疾患が、ハンチントン病、spino-bulbar muscular atrophy (SBMA)、spinocerebellar ataxia type1 (SCA1)、dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)、Machado-Joseph disease (SCA3) および spinocerebellar ataxia type6 (SCA6) からなる群から選択される少なくとも一つの疾患である請求の範囲 21 に記載の方法。

23. 前記 N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体が下記の化合物からなる群から選択される請求の範囲 17 に記載の方法。

4- (ジメチルアミノ) -N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メチル) ベンズアミド、  
N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メチル) -2-ナフトアミド、  
N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メチル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、  
N-ヒドロキシ-4- { [ (フェニルスルフォニル) アミノ] メチル } シクロヘキサニルカルボキサミド、

- N-ヒドロキシ-4- { [ (2-ナフチルスルフォニル) アミノ] メチル} シクロヘキサンカルボキサミド、  
 4- ( { [ (1-アダマンチルアミノ) カルボニル] アミノ} メチル) -N-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド、
- 5 N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} メチル) -1-ナフトアミド、  
 N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -2-ナフトアミド、  
 6-アミノ-N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル  
 10 } -2-ナフトアミド、  
 N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -1-ナフトアタミド、  
 N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、
- 15 4'-フルオロ-N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、  
 N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボキサミド、  
 N-ヒドロキシ-4- { [ (フェニルスルフォニル) アミノ] メチル}  
 20 ベンズアミド、  
 N-ヒドロキシ-4- { [ (2-ナフチルスルフォニル) アミノ] メチル} ベンズアミド、  
 4- ( { [ (1-アダマンチルアミノ) カルボニル] アミノ} メチル) -N-ヒドロキシベンズアミド、
- 25 4- ( { [ 4- (ジメチルアミノ) ベンゾイル] アミノ} メチル) -N-ヒドロキシベンズアミド、

- 6 - (ジメチルアミノ) - N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 2 - ナフトアミド、  
 N - ヒドロキシ - 6 - [ (フェニルアセチル) アミノ ] - 2 - ナフトアミド、
- 5 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 4' - メトキシ [ 1, 1' - ビフェニル ] - 4 - カルボキサミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 3 - キノリンカルボキサミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 3 - イソキノリンカルボキサミド、
- 10 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 2 - キノリンカルボキサミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 6 - イソキノリンカルボキサミド、
- 15 N - ヒドロキシ - 6 - [ (2 - ナフトイルアミノ) メチル ] - 2 - ナフトアミド、  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 1 H - インドール - 3 - カルボキサミド、および  
 N - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド。
- 20

24. 前記N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれらの塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質を、一種類以上の薬学的に許容可能な添加物とともに投与する請求の範囲17に記載の方法。

- 25 25. 医薬の製造のために、請求の範囲1に記載のN-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体および立体異性体、ならびに生理



学的に許容可能なそれらの塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質を使用する方法。

26. 前記医薬が、HDAC活性に関連する疾患を治療もしくは予防するか、またはその症状を軽減するための医薬である請求の範囲25に記載の使用方法。

27. 前記医薬が、細胞の増殖に関わる疾患の治療、症状の軽減および予防から選択される少なくとも一つの用途に使用される医薬である請求の範囲25に記載の使用方法。

28. 前記細胞の増殖に関わる疾患が、脳腫瘍、頭頸部癌、神経芽細胞腫、副鼻孔癌、咽頭癌、食道癌、肺癌、胃癌、大腸癌、直腸癌、肝癌、胆道癌、膀胱癌、前立腺癌、膀胱癌、精巣癌、乳癌、子宮癌、子宮筋腫、子宮頸癌、卵巣癌、急性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、赤血球増加症、真正多血症、本態性血小板増多症、骨髄腫、骨肉腫、絨毛癌、ホジキン病、非ホジキン病、膠芽種、星状細胞腫および軟組織肉腫からなる群から選択される少なくとも一つの疾患である請求の範囲27に記載の使用方法。

29. 前記医薬が、抗癌剤および制癌剤の少なくとも一つの用途に使用される医薬である請求の範囲25に記載の使用方法。

30. 前記医薬が、免疫抑制剤および遺伝子治療の効果増強剤の少なくとも一つの用途に使用される医薬である請求の範囲25に記載の使用方法。

31. 前記医薬が、神経変性疾患の治療、症状の軽減および予防から選択される少なくとも一つの用途に使用される医薬である請求の範囲25に記載の使用方法。

32. 前記神経変性疾患が、ポリグルタミン酸反復配列の拡張に起因する疾患である請求の範囲31に記載の使用方法。

33. 前記ポリグルタミン酸反復配列の拡張に起因する神経変性疾患が、ハンチントン病、spino-bulbar muscular atrophy(3BMA)、spinocerebellar ataxia type1(SCA1)、dentatorubral-pallidoluysian atrophy(DRPLA)、Machado-Joseph disease (SCA3) および spinocerebellar ataxia type6(SCA6)からなる群から選択される少なくとも一つの疾患である請求の範囲32に記載の使用方法。

34. 前記N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体が下記の化合物からなる群から選択される請求の範囲25に記載の使用方法。

- 4- (ジメチルアミノ) -N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボ  
10 ニル] シクロヘキシル } メチル) ベンズアミド、  
N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メ  
チル) -2-ナフトアミド、  
N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メ  
チル) [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、  
15 N-ヒドロキシ-4- { [ (フェニルスルフォニル) アミノ] メチル }  
シクロヘキサンカルボキサミド、  
N-ヒドロキシ-4- { [ (2-ナフチルスルフォニル) アミノ] メチ  
ル } シクロヘキサンカルボキサミド、  
4- ( { [ (1-アダマンチルアミノ) カルボニル] アミノ } メチル)  
20 -N-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド、  
N- ( { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } メ  
チル) -1-ナフトアミド、  
N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル } -2-ナフ  
トアミド、  
25 6-アミノ-N- { 4- [ (ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル  
} -2-ナフトアミド、

- N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -1-ナフトアタミド、
- N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、
- 5 4'-フルオロ-N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、
- N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} [1, 1'-ビフェニル] -2-カルボキサミド、
- N-ヒドロキシ-4- { [(フェニルスルフォニル) アミノ] メチル}
- 10 ベンズアミド、
- N-ヒドロキシ-4- { [(2-ナフチルスルフォニル) アミノ] メチル} ベンズアミド、
- 4- ( { [(1-アダマンチルアミノ) カルボニル] アミノ} メチル) -N-ヒドロキシベンズアミド、
- 15 4- ( { [4- (ジメチルアミノ) ベンゾイル] アミノ} メチル) -N-ヒドロキシベンズアミド、
- 6- (ジメチルアミノ) -N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -2-ナフトアミド、
- N-ヒドロキシ-6- [(フェニルアセチル) アミノ] -2-ナフトアミド、
- 20 ミド、
- N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -4'-メトキシ [1, 1'-ビフェニル] -4-カルボキサミド、
- N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -3-キノリンカルボキサミド、
- 25 N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} -3-イソキノリンカルボキサミド、

N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} - 2-キノリンカルボキサミド、

N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} - 6-イソキノリンカルボキサミド、

5 N-ヒドロキシ-6- [(2-ナフトイルアミノ) メチル] - 2-ナフトアミド、

N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} - 1H-インドール-3-カルボキサミド、および

10 N- {4- [(ヒドロキシアミノ) カルボニル] ベンジル} - 1H-インドール-2-カルボキサミド。

35. 前記N-ヒドロキシカルボキサミド誘導体、その互変異体および立体異性体、ならびに生理学的に許容可能なそれらの塩からなる群から選択される少なくとも一種類の物質を、一種類以上の薬学的に許容可能な添加物とともに製剤する請求の範囲25に記載の使用方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01681

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C259/08, 259/10, 275/26, 311/19, C07D209/42, 215/48,  
215/54, A61K31/166, 31/17, 31/18, 31/404, 31/47, 48/00,  
A61P25/00, 25/14, 25/28, 35/00, 35/02, 37/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C259/08, 259/10, 275/26, 311/19, C07D209/42, 215/48,  
215/54, A61K31/166, 31/17, 31/18, 31/404, 31/47, 48/00,  
A61P25/00, 25/14, 25/28, 35/00, 35/02, 37/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LAVOIE, R. et al., Design and synthesis of a novel class of histone deacetylase inhibitors., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol.11, No.21 (2001) pages 2847 to 2850, particularly, table 1	1-16,25-35
X	JUNG, M. et al., Amide Analogues of Trichostatin A as Inhibitors of Histone Deacetylase and Inducers of Terminal Cell Differentiation., Journal of Medicinal Chemistry, Vol.42, No.22 (1999), pages 4669 to 4679; particularly, scheme 1	1-16,25-35
X	WO 01/38322 A1 (METHYLGENE, INC.), 31 May, 2001 (31.05.01), Particularly, page 19, scheme 1; page 49, example 8 & EP 1233958 A1 & US 6541661 B1	1-16,25-35



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 April, 2003 (03.04.03)Date of mailing of the international search report  
22 April, 2003 (22.04.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01681

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-24

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 17 to 24 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07C259/08, 259/10, 275/26, 311/19, C07D209/42, 215/48, 215/54,  
A61K31/166, 31/17, 31/18, 31/404, 31/47, 48/00,  
A61P25/00, 25/14, 25/28, 35/00, 35/02, 37/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07C259/08, 259/10, 275/26, 311/19, C07D209/42, 215/48, 215/54,  
A61K31/166, 31/17, 31/18, 31/404, 31/47, 48/00,  
A61P25/00, 25/14, 25/28, 35/00, 35/02, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、CAOLD (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	LAVOIE, R. et al., Design and synthesis of a novel class of histone deacetylase inhibitors., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 11, No. 21 (2001) p. 2847-p. 2850 特に Table 1. 参照	1-16, 25-35
X	JUNG, M. et al., Amide Analogues of Trichostatin A as Inhibitors of Histone Deacetylase and Inducers of Terminal Cell Differentiation., Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 42, No. 22 (1999) p. 4669-p. 4679 特に Scheme 1 参照	1-16, 25-35

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.04.03

国際調査報告の発送日

22.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎

4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/38322 A1 (METHYLGENE, INC.) 2001.05.31 特に、第19頁 Scheme 1、第49頁 Example 8 を参照 & EP 1233958 A1 & US 6541661 B1	1-16, 25-35



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 17-24 は、人の身体の治療による処置に関するものであるから、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**